4

2ª EDIÇÃO
AMPLIADA E
REVISADA

Clínica Médica

EDITORES

Mílton de Arruda Martins
Flair José Carrilho
Venâncio Avancini Ferreira Alves
Euclides Ayres de Castilho
Giovanni Guido Cerri

VOLUME 4

Doenças do Aparelho Digestivo
Nutrição e Doenças Nutricionais

Manole

Clínica Médica

4

2ª EDIÇÃO
AMPLIADA E
REVISADA

Clínica Médica

EDITORES

Mílton de Arruda Martins
Flair José Carrilho
Venâncio Avancini Ferreira Alves
Euclides Ayres de Castilho
Giovanni Guido Cerri

VOLUME 4

Doenças do Aparelho Digestivo
Nutrição e Doenças Nutricionais

Manole

"A edição desta obra foi financiada com recursos da Editora Manole Ltda., um projeto de iniciativa da Fundação Faculdade de Medicina em conjunto e com a anuência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP."

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editoras: Eliane Usui e Juliana Waku
Produção editorial: Patrícia Alves Santana e Júlia Nejelschi
Produção gráfica: Anna Yue

Capa: Hélio de Almeida
Imagem da capa e ilustrações: Sirio José Braz Cançado
Projeto gráfico: Hélio de Almeida e Departamento Editorial da Editora Manole
Editoração eletrônica: Luargraf Serviços Gráficos

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Clínica médica, volume 4: doenças do aparelho digestivo, nutrição e doenças nutricionais. – 2. ed. – Barueri, SP: Manole, 2016. – (Clínica médica)

Vários autores.
Vários editores.
Bibliografia.
ISBN 978-85-204-3896-1 (obra completa)
ISBN 978-85-204-3742-1

1. Clínica médica 2. Diagnóstico e tratamento 3. Sinais e sintomas I. Série.

15-08914 CDD-616.07
NLM-WB 100

Índice para catálogo sistemático:
1. Clínica médica: Medicina 616.07

Edição brasileira – 2016

Editora Manole Ltda.
Av. Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br
info@manole.com.br

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

Editores

Mílton de Arruda Martins
Médico Clínico. Diretor da Divisão de Clínica Geral no HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Flair José Carrilho
Médico Gastroenterologista. Diretor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Venâncio Avancini Ferreira Alves
Médico Patologista. Professor Titular do Departamento de Patologia da FMUSP.

Euclides Ayres de Castilho
Médico Epidemiologista. Professor Titular Sênior do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP.

Giovanni Guido Cerri
Médico Radiologista. Professor Titular do Departamento de Radiologia da FMUSP.

Colaboradores

Adérson Omar Mourão Cintra Damião
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Intestino.

Adriana Ribas Andrade
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Aedra Kapitzky Dias
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP. Preceptora dos Residentes em Gastroenterologia do HCFMUSP.

Alanna Alexandre Costa da Silva
Médica-residente em Gastroenterologia do HCFMUSP.

Alberto Queiroz Farias
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e Membro do Grupo de Fígado da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP.

Alessandra Rita Asayama Lopes Rossini
Mestre em Gastroenterologia pela FMUSP. Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Setor de Endoscopia.

Alexandre de Sousa Carlos
Médico Assistente do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Alexandre Pinto de Azevedo
Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP.

Aline Lopes Chagas
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Oncologia Hepática ICESP.

Ana Cristina de Sá Teixeira
Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Pâncreas.

Ana Luiza Vilar Guedes
Especialista em Gastroenterologia FMUSP. Preceptora dos Residentes em Gastroenterologia do HCFMUSP.

Ana Luiza Werneck
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Endoscopia.

André Castro Lyra
Professor Associado e Livre-Docente da UFBA. Doutor em Gastroenterologia Clínica pela FMUSP. Coordenador do Serviço de Gastro-Hepatologia do complexo Hospital Universitário Prof. Edgard Santos e do Serviço de Gastro-Hepatologia do Hospital São Rafael.

André Dong Won Lee
Assistente Doutor da Divisão de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Transplante de Órgãos do Aparelho Digestivo do HCFMUSP.

André Zonetti de Arruda Leite
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Intestino.

Andreia Silva Evangelista
Mestre em Gastroenterologia pela FMUSP. Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Setor de Fígado.

Aytan Miranda Sipahi
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Intestino.

Beatriz Baptista da Cunha Lopes
Médica-residente em Gastroenterologia do HCFMUSP.

Bernardo Bitelman
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Fígado.

Carlos de Barros Mott
Livre-Docente em Gastroenterologia pela FMUSP. Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Pâncreas.

Cláudia Alves Couto
Doutora em Gastroenterologia pela FMUSP. Professora Associada do Departamento de Clínica Médica da UFMG. Coordenadora do Ambulatório de Fígado do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HCUFMG.

Cláudia Cristina de Sá
Mestre em Gastroenterologia pela FMUSP. Ex-Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Esôfago. Médica Assistente do HCUFPE.

Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e Membro do Grupo de Fígado da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP.

Cláudio Lyoiti Hashimoto
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Endoscopia.

Dan Linetzky Waitzberg
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e Chefe do Laboratório de Metabologia e Nutrição em Cirurgia do Aparelho Digestivo da FMUSP.

Daniel Ferraz de Campos Mazo
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Fígado.

Daniel Machado Baptista
Médico-residente em Gastroenterologia HCFMUSP.

Daniel Makoto Nakagawa
Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Estômago.

Daniel Riccioppo
Assistente da Divisão de Cirurgia do Aparelho Digestivo – Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica.

Débora Raquel Benedita Terrabuio
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Fígado.

Decio Chinzon
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Estômago.

Denis Pajecki
Assistente Doutor da Divisão de Cirurgia do Aparelho Digestivo – Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica.

Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Fígado e Métodos de Imagem.

Dulce Reis Guarita
Livre-Docente em Gastroenterologia pela FMUSP. Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Pâncreas.

Eduardo Luiz Rachid Cançado
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e Membro do Grupo de Fígado da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP.

Evandra Cristina Vieira da Rocha
Mestre em Gastroenterologia pela FMUSP.

Evandro Sobroza de Mello
Professor Associado do Departamento de Patologia da FMUSP e Coordenador Científico do Serviço de Patologia do ICESP.

Fabiana Maria dos Santos
Bióloga do Laboratório de Investigação Médica em Gastroenterologia Clínica e Experimental (LIM07) do HCFMUSP.

Fabiola Rabelo
Doutoranda em Gastroenterologia da FMUSP.

Felipe Dominguez Henriques de Campos
Especialista em Gastroenterologia.

Fernanda Capareli
Assistente do ICESP – Setor Oncologia Clínica.

Fernanda Lourenço de Menezes
Mestre em Ciências pela UNIFESP. Nutricionista do Departamento de Alimentação Escolar da Prefeitura do Município de São Paulo.

Fernando Gomes de Barros Costa
Doutorando em Gastroenterologia da FMUSP.

Flair José Carrilho
Professor Titular do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e Diretor de Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP.

Giliane Belarmino
Especialista em Nutrição Clínica pelo Ganep Nutrição Humana. Doutoranda pela Faculdade de Medicina da USP. Nutricionista do Centro de Gasto Energético e Composição Corporal (CEGECC) da FMUSP.

Giovanni Guido Cerri
Professor Titular do Departamento de Radiologia da FMUSP.

Guilherme Eduardo Gonçalves Felga
Doutorando em Gastroenterologia da FMUSP.

Guilherme Marques Andrade
Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo da UTI em Gastroenterologia.

Ivan Cecconello
Professor Titular do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e Diretor da Divisão de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia do HCFMUSP.

Ivanna Beserra Santos
Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Endoscopia.

Jaime Natan Eisig
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Estômago.

Jamile Rosário Kalil
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

João Renato Rebello Pinho
Livre-Docente em Gastroenterologia pela FMUSP. Médico Pesquisador da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical.

Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP – Grupo de Esôfago.

Joel Faintuch
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP – Grupo de Nutrição.

José Guilherme Nogueira da Silva
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Endoscopia.

José Murilo Robilotta Zeitune (*in memoriam*)
Professor Doutor da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Diretor Científico do Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo da UNICAMP.

Jose Tadeu Stefano
Pesquisador da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Laboratório de Gastroenterologia Clínica e Experimental (LIM07) do HCFMUSP.

Júlia Campos Simões Cabral
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Karla Sawada Toda
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Leandro Ferreira Ottoni
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Leonardo Soares da Silva
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Lidiane Catalani
Especialista em Nutrição Hospitalar pelo HCFMUSP.

Lorena Pithon Lins
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Luana Vilarinho Borges
Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Endoscopia.

Luciana Lofêgo Gonçalves
Doutora em Gastroenterologia pela FMUSP. Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da UFES.

Luciana Oba Onishi Kikuchi
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Oncologia Hepática do ICESP.

Luísa Leite Barros
Residente em Gastroenterologia pela FMUSP.

Maira Andrade Nacimbem Marzinotto
Assistente da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Pâncreas.

Manoel de Souza Rocha
Professor Associado do Departamento de Radiologia da FMUSP.

Marcio Soares de Azevedo Branco
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Marco Aurelio Santo
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e Diretor da Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP.

Maria Carolina Gonçalves Dias
Especialista e Mestre em Nutrição Humana pela FMUSP.

Mariana Hollanda
Especialista em Nutrologia pelo HCFMUSP. Vice-presidente da Comissão de Terapia Nutricional do HCFMUSP.

Mariana Poltronieri Pacheco
Especialista em Hepatologia pela FMUSP.

Mariana Raslan
Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Doutorado pela FMUSP.

Marina Pamponet Motta
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP. Doutoranda do Programa de Ciências em Gastroenterologia da FMUSP.

Mário Guimarães Pessoa
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Fígado.

Marta Mitiko Deguti
Ex-Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Fígado.

Martha Regina Arcon Pedroso
Ex-Assistente Doutor e Colaboradora da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Pâncreas.

Matheus Freitas Cardoso de Azevedo
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Intestino.

Michelle de Carvalho Harriz
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Natália Sousa Freitas Queiroz
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Nidia Denise Pucci
Mestre em Ciências pela FMUSP. Especialista em Nutrição Parenteral e Enteral pela Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral, e em Nutrição Clínica pela ASBRAN. Nutricionista Chefe pela Divisão de Nutrição e Dietética do Instituto Central do HCFMUSP.

Odilson Marcos Silvestre
Doutor em Ciências em Gastroenterologia pela FMUSP. Especialista em Cardiologia pela FMUSP.

Paula Guidi
Especialista em Nutrologia pela FMUSP.

Paula Pessin Fábrega Branisso
Especialista em Endocrinologia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE).

Paulo Lisboa Bittencourt
Coordenador da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia da Divisão de Clínica II do Instituto Central do HCFMUSP. Médico Clínico do Programa de Transplante de Fígado do Hospital Português de Salvador (Bahia). Doutor em Gastroenterologia Clínica pela FMUSP.

Priscila Sala
Especialista em Nutrição nas Doenças Crônico-Degenerativas pelo Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein; e em Terapia Nutricional Parental e Enteral e Nutrição Clínica pelo GANEP. Doutoranda do Laboratório de Nutrição e Cirurgia Metabólica do Aparelho Digestivo (Metanutri – LIM35) do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Raquel Susana M. M. Torrinhas
Mestre em Ciências pela FMUSP. Bióloga Chefe da Equipe Metanutri do Laboratório de Nutrição e Cirurgia Metabólica do Aparelho Digestivo do HCFMUSP.

Rejane Mattar
Doutor em Ciências (Microbiologia e Imunologia) pela UNIFESP. Professor colaborador da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Médica Assistente responsável pelo Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Renata dos Santos Lugão
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Ricardo Correa Barbuti
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Estômago. Coordenador do Ambulatório de Gastroenterologia do ICHC.

Ricardo Paes Barreto Ferreira
Mestre em Gastroenterologia pela FMUSP. Professor da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade do Estado do Amazonas.

Roberto de Cleva
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP e Assistente da Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP.

Suzane Kioko Ono
Professor Associado do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP – Grupo de Fígado. Coordenadora do Ambulatório de Hepatologia do ICHC.

Táki Athanássios Cordás
Coordenador da Assistência Clínica do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP. Coordenador do Programa de Transtornos Alimentares (AMBULIM) do IPQ-HCFMUSP. Professor dos Programas de Pós-Graduação do Departamento de Psiquiatria da USP, Fisiopatologia Experimental da FMUSP, e Neurociências e Comportamento do Instituto de Psicologia da USP.

Thaís Cardenas
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Thiago Manzoni Jacintho
Biólogo. Mestre em Ciências em Gastroenterologia pela FMUSP.

Tomás Navarro-Rodriguez
Livre-Docente pelo Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Esôfago e Motilidade Digestiva.

Valdinélia Bomfim Barban Sposeto
Mestre em Gastroenterologia pela FMUSP.

Venâncio Avancini Ferreira Alves
Médico Patologista. Professor Titular do Departamento de Patologia da FMUSP.

Vinícius Nunes
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Vitor de Souza Medeiros
Especialista em Gastroenterologia pela FMUSP.

Vivian Mayumi Ussui
Mestre em Gastroenterologia pela FMUSP.

Wanda Regina Caly
Assistente Doutor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP – Grupo de Fígado.

Sumário

Nutrição e Doenças Nutricionais

Editor: Flair José Carrilho

Volumes da obra *Clínica Médica*

Volume 1

- Atuação da Clínica Médica
  Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Sinais e Sintomas de Natureza Sistêmica
  Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Medicina Preventiva
  Editor: Euclides Ayres de Castilho
- Saúde da Mulher
  Editores: Edmund Chada Baracat, Marcelo Zugaib, José Maria Soares Junior, Rossana Pulcineli Vieira Francisco
- Envelhecimento e Geriatria
  Editor: Wilson Jacob Filho
- Medicina Física e Reabilitação
  Editora: Linamara Rizzo Battistella
- Medicina Laboratorial na Prática Médica
  Editores: Alberto José da Silva Duarte, Leila Antonangelo, Marcelo Henrique Wood Faulhaber

Volume 2

- Doenças Cardiovasculares
  Editores: José Antonio Franchini Ramires, Roberto Kalil Filho, Carlos V. Serrano Jr.
- Doenças Respiratórias
  Editores: Carlos R. R. Carvalho, Gustavo Faibischew Prado
- Emergências e Terapia Intensiva
  Editores: Irineu Tadeu Velasco, Fabiano Pinheiro da Silva, Rodrigo Antonio Brandão Neto

Volume 3

- Doenças Hematológicas
  Editora: Sandra Fátima Menosi Gualandro
- Oncologia
  Editores: Paulo Marcelo Gehm Hoff, Jorge Sabbaga
- Doenças Renais
  Editores: Irene de Lourdes Noronha, Roberto Zatz

Volume 4

- Doenças do Aparelho Digestivo
  Editor: Flair José Carrilho
- Nutrição e Doenças Nutricionais
  Editor: Flair José Carrilho

Volume 5

- Doenças Endócrinas e Metabólicas
  Editoras: Berenice Bilharinho de Mendonça, Ana Claudia Latronico
- Doenças Osteometabólicas
  Editoras: Rosa Maria Rodrigues Pereira, Regina Matsunaga Martin
- Doenças Reumatológicas
  Editoras: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, Rosa Maria Rodrigues Pereira

Volume 6

- Doenças dos Olhos
  Editores: Remo Susanna Jr., Suzana Matayoshi, Pedro C. Carricondo
- Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta
  Editor: Ricardo Ferreira Bento
- Neurologia
  Editor: Ricardo Nitrini
- Transtornos Mentais
  Editores: Helio Elkis, Carmita Najjar Abdo

Volume 7

- Alergia e Imunologia Clínica
  Editores: Jorge Kalil, Fabio Morato Castro
- Doenças de Pele
  Editores: Cyro Festa Neto, José Antonio Sanches Júnior
- Doenças Infecciosas e Parasitárias
  Editores: Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Marcos Boulos, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda

Prefácio à 1ª edição

O Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sentem-se orgulhosos com mais um produto de seu Projeto Editorial, o livro de Clínica Médica.

Depois do *Clínica Cirúrgica*, sucesso absoluto devido a sua qualidade editorial, sua abrangência temática e exposição didática, lançamos o *Clínica Médica*, com a mesma qualidade e uma dimensão ainda maior, incorporando o aprendizado do primeiro.

Além de o *Clínica Médica* estar atualizado com todos os conhecimentos médicos, retrata a experiência acumulada pelos Serviços do Hospital das Clínicas nesses 65 anos de existência, os avanços científicos lá realizados, além dos projetos extramuros na comunidade.

Dezenas dos mais renomados e experientes médicos e professores brasileiros se debruçaram para transformar esta edição num projeto de grande alcance médico e social buscando atender o estudante, o residente, o médico em atividade clínica e o professor.

A obra abrange aspectos epidemiológicos, com ênfase em dados brasileiros; normatiza condutas, com ênfase nas recomendadas em nossos serviços; e atualiza os dados fisiopatológicos, imunológicos, diagnósticos e clínicos.

Muitas pessoas, além dos Colaboradores, foram fundamentais para chegarmos aqui: os Editores, Professores Mílton de Arruda Martins, Flair José Carrilho, Venâncio Avancini Ferreira Alves, Euclides Ayres de Castilho, Giovanni Guido Cerri e Chao Lung Wen, que tiveram a dura missão de rever os artigos, sugerir modificações e harmonizar a escrita; Amarylis Manole e equipe da Editora Manole, por dar todo suporte aos Editores; e o Núcleo Editorial do Sistema Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas, por tornarem possível a concretização de mais este projeto institucional.

A todos, muito obrigado.

Confio que esta obra será referência brasileira e consulta obrigatória para todos aqueles que se preocupam com o conhecimento e a atenção médica em nosso país.

Marcos Boulos
Diretor da FMUSP
Presidente do Conselho
Deliberativo do HCFMUSP

Prefácio da 2ª edição

É com muito orgulho que o Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo lançam o *Clínica Médica*.

Médicos e professores do Sistema HCFMUSP, referências no cenário brasileiro de saúde e até mesmo internacionalmente, reuniram diferentes tipos de experiência no maior hospital-escola da América Latina para compor este projeto institucional.

Com tópicos contemplados de forma objetiva e didática, esta obra ultrapassa o âmbito acadêmico e desempenha seu papel social de transmitir conhecimento para estudantes de Medicina, residentes, médicos e professores, a fim de colaborar com o aperfeiçoamento do atendimento à comunidade com base em exemplos de avanços científicos realizados.

Os sete volumes do *Clínica Médica* abordam diferentes tipos de doenças e seus respectivos tratamentos, dados clínicos, diagnósticos e normas de conduta com base na experiência de ilustres médicos e docentes do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Agradeço e parabenizo todos os colaboradores que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste projeto editorial. Cumprimento, em especial, os editores por esta tarefa.

Tenho certeza de que o *Clínica Médica* servirá de parâmetro para as atividades na área de saúde em todo o país, agregando valor à formação dos profissionais e beneficiando a sociedade.

José Otávio Costa Auler Jr.
Diretor da FMUSP e Presidente do Conselho Deliberativo do HCFMUSP

Introdução à 2ª edição

Em 2009, publicamos a primeira edição do *Clínica Médica*. Tivemos como principal objetivo criar um novo livro de Clínica Médica dedicado a estudantes de Medicina, médicos-residentes e outros médicos que exerciam atividades de medicina geral de adultos. Sabíamos que o livro também seria útil a especialistas que necessitassem de aprofundamento em áreas da Clínica Médica fora do dia a dia de suas especialidades.

O *Clínica Médica* faz parte de uma política da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Hospital das Clínicas da FMUSP de editar livros em que a experiência de médicos, pesquisadores e docentes dessas instituições possa contribuir para a formação, a especialização e a educação permanente dos estudantes de Medicina e médicos de nosso País.

O *Clínica Médica* obteve grande sucesso em sua primeira edição. Recebemos o Prêmio Jabuti de 2010 como o melhor livro da categoria de Ciências Naturais e Ciências da Saúde. Além disso, vários volumes da primeira edição se esgotaram.

Era o momento, então, de fazer a segunda edição. Os objetivos do livro continuam os mesmos. Mantivemos editores nas áreas de Epidemiologia, Patologia e Imagem, considerando estas áreas fundamentais para o exercício da Medicina do século XXI.

Fizemos uma revisão geral do livro, com a introdução de uma nova Seção, a de Medicina Física e Reabilitação, e a revisão da lista de capítulos de todas as seções. Capítulos foram atualizados, outros foram reescritos, e novos capítulos foram acrescentados. Mantivemos as características gerais do livro, mas o aperfeiçoamento foi substancial. Várias áreas tiveram avanços significativos nos últimos anos, e os Editores Setoriais e os Autores dos capítulos certamente incorporaram esses avanços ao texto final.

Os Editores partilham a visão de que a profissão de médico deve combinar conhecimento científico, competência técnica e uma profunda visão humanística, ética e de compromisso com o paciente. O *Clínica Médica* incorporou essa visão da Medicina e do médico.

Agradecemos, mais uma vez, a confiança e o apoio das direções da Faculdade de Medicina e do Hospital das Clínicas da FMUSP. Agradecemos, especialmente, o intenso e competente trabalho de toda a equipe da Editora Manole, sem a qual este projeto seria impossível.

Os Editores

Realidade Aumentada

Esta edição do *Clínica Médica* oferece acesso a uma ferramenta inovadora que enriquecerá o conteúdo e facilitará o aprendizado: a Realidade Aumentada.

Para acessá-la neste livro, o procedimento é este:

- Baixe o aplicativo Clínica Médica Realidade Aumentada de qualquer dispositivo com sistema operacional iOS ou Android.
- Posicione o dispositivo sobre a imagem que contém o ícone da Realidade Aumentada.

- Assim que a imagem for reconhecida pelo aplicativo, elementos virtuais em 3D serão exibidos em sobreposição ao elemento real.

Doenças do Aparelho Digestivo

Editor:
Flair José Carrilho

Sistema Digestivo – Estrutura e Função

Alexandre de Sousa Carlos
Flair José Carrilho
Daniel Ferraz de Campos Mazo
Felipe Dominguez Henriques de Campos

SUMÁRIO

Introdução

As funções primárias do trato gastrintestinal (TGI) são o processamento eficiente dos nutrientes ingeridos e a eliminação de resíduos não aproveitados. Tal processo inicia-se na boca e termina no canal anal e ânus. Há também estruturas anexas – pâncreas, fígado e vias biliares – que auxiliam no processo de digestão de forma direta (produção e secreção enzimática) ou indireta (produção hormonal). Neste capítulo, será feita uma revisão da estrutura anatômica e da função do sistema digestivo, enfatizando os principais aspectos para que sejam mais bem entendidos e aplicados à prática clínica (Figura 1).

Figura 1. Estrutura esquemática do sistema digestivo.

Boca

Primeira estrutura do TGI, localizada na parte anterior do sistema digestivo, é banhada por saliva, possui uma microbiota própria com potencial defensivo e desempenha importantes funções relacionadas à ingestão e à mastigação de alimentos, assim como à fonação. É composta por lábios, dentes, gengivas, mucosa jugal (bochechas), língua, palato, tonsila palatina e glândulas salivares (Figura 2).

Os lábios são formados por grupos musculares diversos, com aspecto de duas dobras musculofibrosas. O epi-

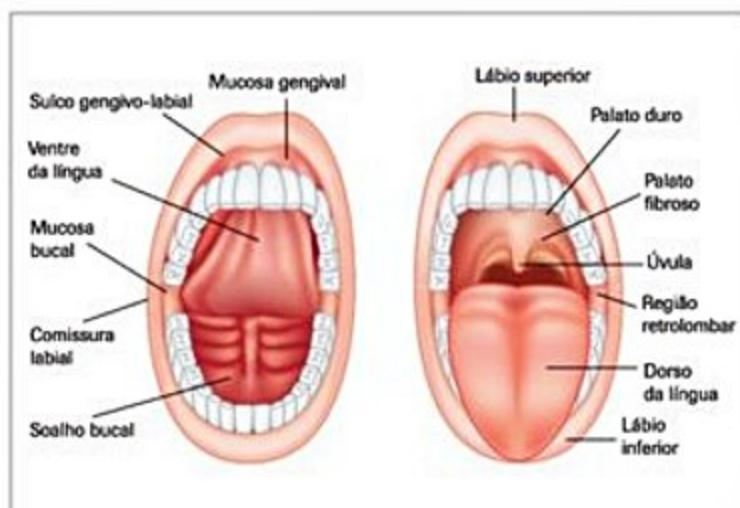



Figura 2. Estrutura esquemática da cavidade bucal.

télio que os recobre tem as características do tegumento comum. A abertura da boca e os movimentos de mastigação dependem de um equilíbrio harmônico entre os músculos, os ossos maxilares e os dentes.

Os dentes, no total de 32 no adulto, são divididos em três tipos, com base nas características da coroa (parte que se projeta a partir da gengiva): incisivos, caninos e molares, responsáveis por cortar, rasgar e triturar os alimentos, respectivamente.

Os componentes estruturais da mucosa jugal facilitam a integração biomecânica da mastigação dos alimentos e da fonação. O músculo bucinador é o responsável pela manutenção da tensão, da movimentação e da flexibilidade da bochecha durante a mastigação e a fonação.

A língua é um órgão muscular responsável pelo paladar. As papilas gustativas, de acordo com sua topografia, permitem a distinção entre quatro sabores: amargo (papilas da base), doce (ponta), ácido (ponta e bordas) e salgado (toda a superfície). Participa também da mastigação, da fonação, da limpeza da boca e da deglutição.

O palato separa a boca da cavidade nasal e divide-se em palatos duro (parte óssea anterior) e mole (continuação musculomembranosa posterior). Este se desloca para trás contra a parede da faringe durante a deglutição, impedindo que o alimento seja direcionado para a cavidade nasal.

As glândulas salivares são divididas em maiores e menores e, em relação à função, em serosas, mucosas e mistas. As glândulas salivares menores são inúmeras e estão espalhadas na cavidade bucal, enquanto as maiores são pares, simétricas e divididas em três: parótidas, submandibulares e sublinguais. A parótida é a glândula mais desenvolvida, localiza-se abaixo e à frente do ouvido externo, tem aspecto lobulado e peso em torno de 25 g. Liga-se à cavidade bucal por meio de um ducto, o qual se abre na face interna da mucosa jugal na altura do colo do primeiro e segundo molares. A secreção, do tipo serosa, é controlada basicamente por reflexos nervosos. A glândula submandibular está localizada no triângulo submandibular, pesa cerca de 7 a 8 g, produz secreção tipo mucosserosa e chega à cavidade bucal por meio do ducto de Wharton, que se abre no vértice da papila (carúncula sublingual) de cada lado do freio lingual. A glândula sublingual é um órgão longo e achatado, situado no assoalho da boca, na linha mediana, por baixo do sulco gengivolabial. É considerada uma glândula mista, capaz de produzir secreção mucosserosa.

Faringe

A faringe é o ponto de interseção entre o aparelho digestivo e o respiratório. Trata-se de um tubo musculomembranoso de cerca de 13 a 15 cm. É a porção oral da faringe que traz importância ao processo de digestão, pois participa do segundo estágio da deglutição, por meio de contrações involuntárias das paredes, levando à propulsão alimentar e também impedindo que o bolo passe para a cavidade nasal e traqueia, com movimentações específicas do palato mole e epiglote, respectivamente.

Esôfago

É um órgão tubular de aproximadamente 23 a 25 cm que desce através do pescoço e do mediastino posterior, atravessa o diafragma e, logo após um curto trajeto abdominal (cerca de 1 cm), continua com o estômago. Apresenta duas regiões de alta pressão, mesmo em repouso, que são o esfincter esofágico superior (EES) e o esfincter esofágico inferior (EEI). O primeiro localiza-se próximo à transição faringoesofágica; o último está mais distal, mede cerca de 1 a 3 cm e é formado por camada circular de musculatura especializada, cuja principal função é prevenir o refluxo gastroesofágico (Figura 3).

As camadas do esôfago são: mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia. A mucosa é formada por tecido epitelial escamoso estratificado não queratinizado que, mediante agressão crônica, pode se transformar em epitélio colunar metaplásico, caracterizando o esôfago de Barrett. Na junção esofagogástrica, percebe-se a linha Z (*ora serrata*), irregular, que demarca a interface entre as mucosas de esôfago e estômago. Na submucosa, há vasos sanguíneos e linfáticos, plexo mioentérico de Meissner, células produtoras de muco e fator de crescimento epidérmico. A muscular própria consiste em uma camada interna circular e outra externa longitudinal de musculatura lisa, exceto-se nos 6 a 8 cm proximais, em que predomina a musculatura estriada representada pelas fibras do cricofaríngeo. Uma peculiaridade do esôfago é a ausência da camada serosa, o que tem como implicação clínica a disseminação de processos infecciosos e neoplásicos para estruturas adjacentes.

A irrigação arterial provém de quatro grupos arteriais: o esôfago cervical recebe ramos das artérias tireoidianas inferiores, via tronco tireocervical, e diretamente das artérias subclávias. A metade superior do esôfago torácico é suprida por ramos das artérias brônquicas e por quatro a cinco artérias esofágicas que provêm diretamente da aorta descendente. A porção torácica inferior recebe sangue de vasos oriundos diretamente da aorta. O esôfago abdominal recebe suprimento de grandes artérias, como as artérias frênicas inferiores, gástrica esquerda e esplênica. A drenagem venosa da parte superior se dá pela veia tireoidiana inferior até a veia cava superior; o segmento médio drena para a veia ázigos e, eventualmente, para ramos das intercostais. A porção distal drena para o sistema porta através da veia gástrica esquerda e gastroepiploica direita (Figura 4). A drenagem linfática se faz da mucosa em direção à submucosa e, dependendo da localização, drena para gânglios da jugular interna, supraclaviculares, traqueias superiores, mediastinais posteriores, intercostais, traqueais, paracardais e celíacos. A inervação extrínseca é formada por dois plexos nervosos: Meissner (localizado na camada submucosa, é o mais profundo) e o de Auerbach (localizado entre as camadas muscular circular e longitudinal externa).

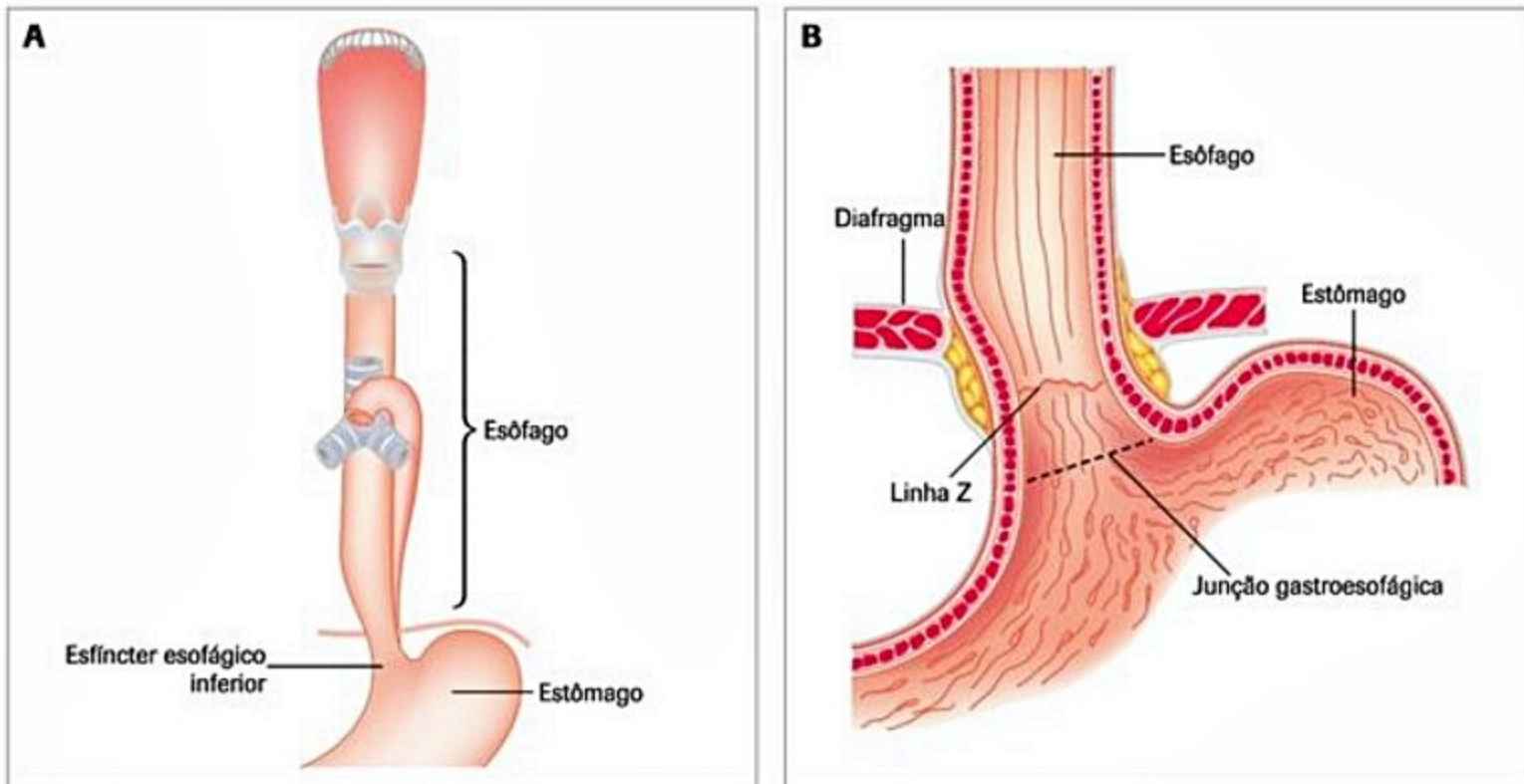



Figura 3. A: Visão anterior esquemática do esôfago; B: junção gastroesofágica.

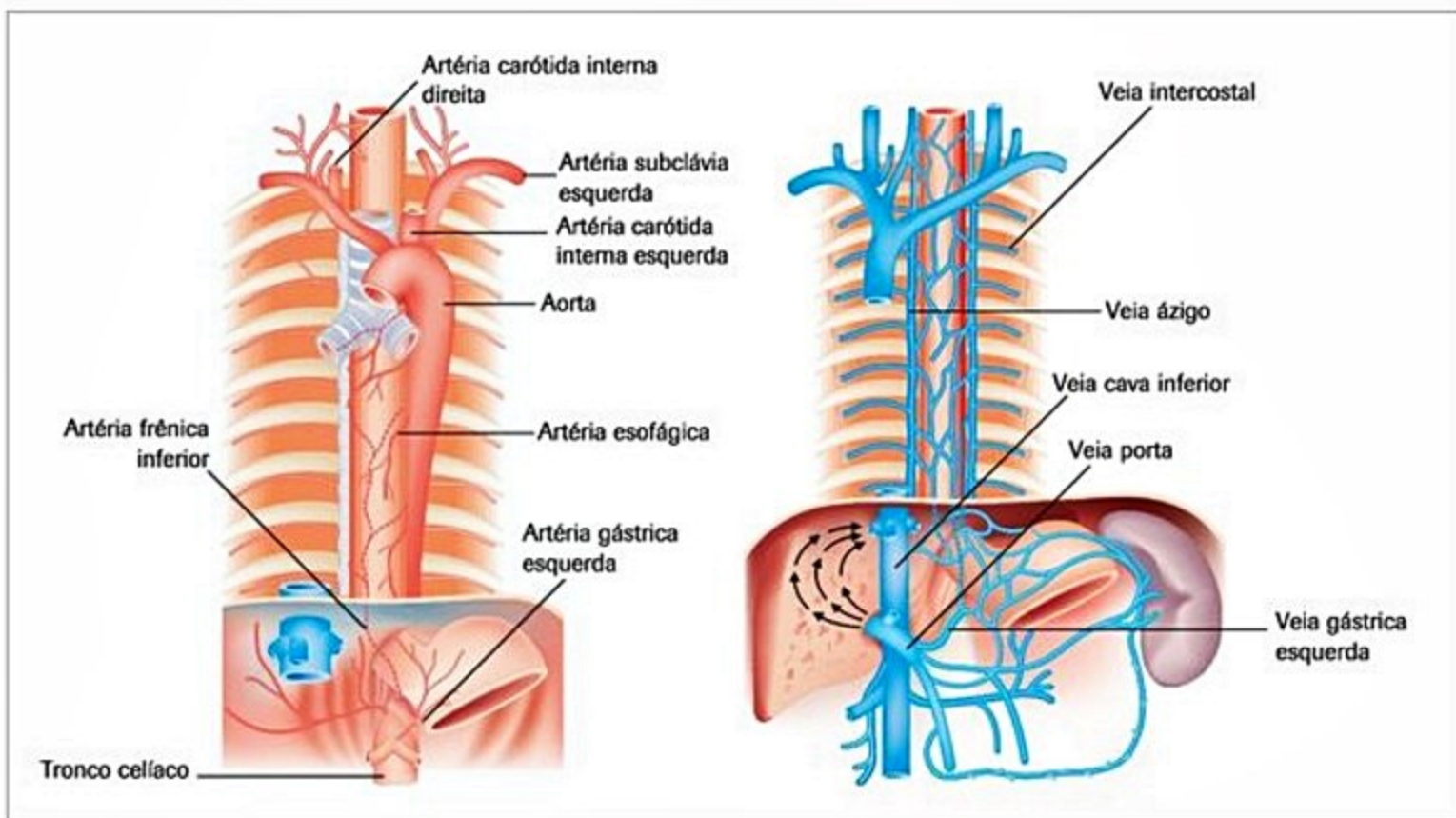



Figura 4. Irrigação arterial e drenagem venosa do esôfago.

A função do esôfago é transportar o alimento até o estômago por meio de dois movimentos peristálticos: o primário, que seria a continuação da onda iniciada na faringe, e o secundário, desencadeado pela distensão esofágica causada pela presença do alimento, durando até que este chegue ao estômago.

Estômago

Porção dilatada do tubo digestivo, em forma de J, interposta entre o esôfago e o duodeno. Possui duas curvaturas: a pequena e a grande. É revestido completamente pelo peritônio, formando parte do pequeno omento (por-

ção gastro-hepática) e o grande omento com seus ligamentos (gastrocólico, gastroesplênico e gastrofrênico). Divide-se em quatro regiões anatômicas: cárdia (região de limites imprecisos, adjacente à junção esofágica); fundo (situada cranialmente ao plano horizontal que passa pela cárdia); corpo (situada entre o fundo e o antro) e o antro (estende-se desde o limite com o corpo até a junção do piloro com o duodeno). Há ainda o piloro, que é uma região tubular que une o duodeno ao estômago e contém musculatura circular, denominada esfincter pilórico (Figura 5).

A parede do estômago é composta por: mucosa, submucosa, muscular própria e serosa. A mucosa é formada por camada simples de epitélio colunar, especializado na secreção de muco que, juntamente com o bicarbonato, participa da proteção luminal contra ácido, pepsina e patógenos. A superfície epitelial é invaginada pelas chamadas fovéolas, que drenam as glândulas gástricas. Cada região anatômica possui glândulas com células especializadas diferentes. Na cárdia, as glândulas são formadas por células produtoras de muco, endócrinas e indiferenciadas. No fundo e no corpo, localizam-se as glândulas oxínticas, as mais numerosas, compostas pelas células parietais (que produzem ácido clorídrico e fator intrínseco); principais (que produzem enzimas proteolíticas – pepsinogênios I e II); endócrinas (células D, enterocromafins, enterocromafins-*like*) e mucosas. No antro, as glândulas pilóricas contêm principalmente células endócrinas (células G, D e enterocromafins) (Figura 6).

A irrigação arterial provém primordialmente do tronco celíaco. A artéria gástrica esquerda origina-se do tronco celíaco e irriga a porção superior direita do estômago. A artéria gástrica direita origina-se da artéria hepática, dirige-se ao longo da pequena curvatura e irriga a porção inferior direita do estômago. O fundo é suprido pelas artérias

Figura 5. Visão do estômago *in situ*.

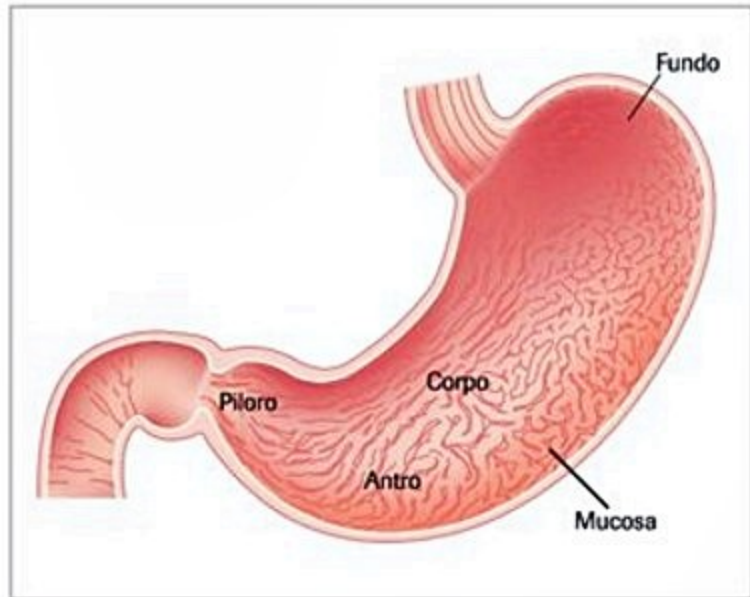



Figura 6. Mucosa do estômago.

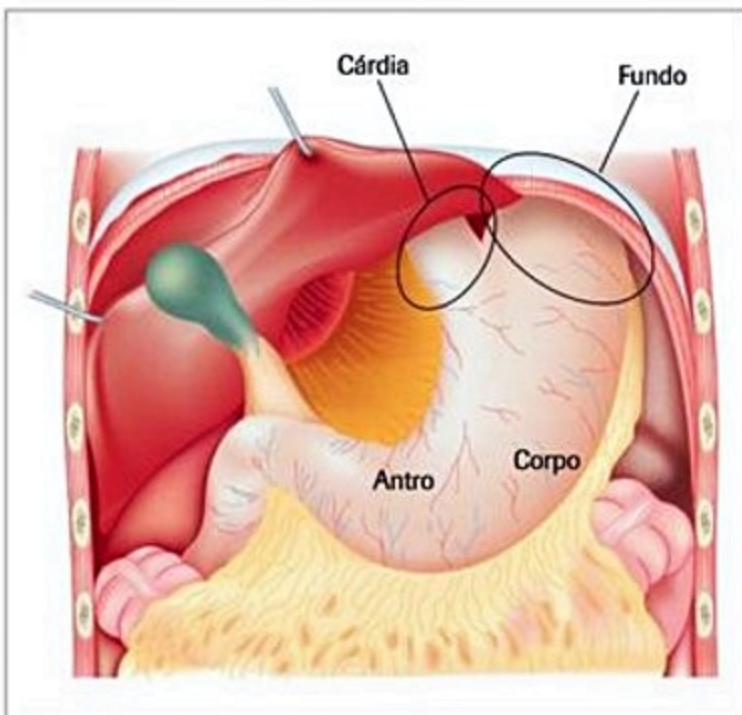
gástricas curtas que se originam da artéria esplênica. A grande curvatura tem sua porção superior irrigada pela artéria gastroepiploica esquerda, que se origina da artéria esplênica, e a porção inferior recebe sangue pela artéria gastroepiploica direita, que se origina da artéria hepática. As veias gástricas direita e esquerda drenam a pequena curvatura diretamente à porta, as veias gástricas curtas drenam o fundo gástrico e a veia gastroepiploica esquerda drena a parte superior da grande curvatura, desembocando na veia esplênica. A veia gastroepiploica direita drena a parte inferior da grande curvatura para a veia mesentérica superior. A drenagem linfática é paralela ao suprimento arterial. A inervação simpática se dá por fibras originadas no sexto, sétimo e oitavo segmentos torácicos e a parassimpática se dá pelos nervos vagos direito e esquerdo. Estas fibras fazem sinapse com os plexos de Meissner e Auerbach ao longo do trato digestivo, os quais contêm os neurônios efetores.

O estômago armazena os alimentos que chegam à sua luz, promove a fragmentação dos componentes sólidos e os transfere para o duodeno, sob um fluxo quase contínuo. Esse processo é regulado de modo que a capacidade de digestão biliopancreática e a absorção intestinal nunca sejam superadas por excesso de substrato. A secreção gástrica contribui para a fragmentação das partículas ingeridas e elimina, em grande parte, as bactérias ingeridas com os alimentos.

Fisiologia da secreção gástrica

Secreção ácida

A célula parietal modifica-se ao passar de um estado não secretor para o de secreção ácida. Há uma fusão das membranas tubulovesiculares com a membrana citoplasmática apical, transportando a enzima H^+K^+-ATPase (bomba de prótons) para os canalículos secretórios. A secreção dos íons H^+ e Cl^- acontece contra um gradiente de concentração, envolvendo gasto energético, sendo este fornecido pela adenosina trifosfato (ATP). O íon H^+ é tro-

cado por K^+, enquanto o Cl^- provém da circulação sanguínea para dentro da célula parietal em troca do íon HCO^{3-}, gerado durante a produção de H^+. Os inibidores de bomba de prótons, ao inibirem a H^+ K^+-ATPase, são potentes inibidores da secreção ácida e utilizados no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico e doença ulcerosa péptica. A formação do HCO^{3-} ocorre mediada pela anidrase carbônica.

A secreção ácida auxilia na digestão proteica ao permitir um pH adequado para ação da pepsina, absorção de cálcio, ferro e vitamina B12 e previne supercrescimento bacteriano e infecções entéricas. O controle da secreção envolve mecanismos centrais e periféricos. No sistema nervoso central (SNC), o núcleo dorsal motor do vago, localizado na medula, e os núcleos paraventriculares no hipotálamo realizam a integração entre as vias aferentes e eferentes. Via controle periférico, vários peptídeos estão envolvidos, como estimulantes ou inibidores (Quadro 1). Ocorre também regulação intracelular pela elevação do cálcio e AMPc intracelular. A gastrina, produzida pelas células G, é o mais potente estimulante endógeno da secreção ácida gástrica. Quando o pH gástrico cai abaixo de 3, a liberação de gastrina é inibida por *feedback* negativo. Os principais efeitos são a estimulação das secreções ácida e péptica, o aumento do fluxo sanguíneo da mucosa gástrica e o efeito trófico no estômago e no pâncreas. Outros estimuladores da secreção gástrica incluem a acetilcolina, a histamina e a grelina. O principal inibidor de secreção gástrica corresponde à somatostatina, porém a nesfatin-1, a interleucina n-11 e a calcitonina gene relacionada ao peptídeo (CGRP) também inibem. Como exemplo, a infecção aguda pelo *H. pylori* gera hipocloridria ao estimular a liberação de somatostatina. O estômago processa mecanismos de defesa contra insultos como *H. pylori* e certas medicações, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Óxido nítrico, por exemplo, gera vasodilatação que corresponde a um efeito gastroprotetor mediado pela grelina. A secreção proteica tem como importância a produção de pepsinogênios (PG), que são proenzimas inativas. Estas, quando liberadas, são convertidas para formas ativas, ao serem expostas ao ácido na luz gástrica.

O pepsinogênio I é liberado pelas glândulas oxínticas, enquanto o pepsinogênio II é também produzido pelas glândulas da cárdia e das pilóricas. As pepsinas atuam preferencialmente sobre peptídeos formados por aminoácidos aromáticos (fenilalanina e tirosina), expondo dessa forma potentes estimulantes da liberação de gastrina. A secreção de PG é estimulada por análogos do AMPc, por substâncias que aumentam o AMPc nas células principais (p.ex., secretina, VIP) e por agentes que aumentam o cálcio intracelular. Contudo, os principais estimulantes da secreção de PG são os análogos da acetilcolina, da histamina, da gastrina e da secretina.

Quadro 1. Peptídeos envolvidos na secreção ácida

Estimulantes	Inibidores
Gastrina	Peptídeo natriurético atrial
Peptídeo liberador de gastrina	Leptina
Grelina	Peptídeos derivados do proglucano
Orexina	Óxido nítrico
Aminoácidos	*H. pylori*
Histamina	Somatostatina
Acetilcolina	Colecistoquinina
	Secretina
	Prostaglandina E2

* Liberada por nervos pós-ganglionares, cujos corpos estão nos plexos de Meissner; ** Depende do padrão de inflamação: se antral, ocorre aumento da secreção ácida; se pangastrite, ocorre hipocloridria.

Pâncreas

É uma glândula alongada, de formato triangular, anexa ao duodeno e localizada entre este e o baço. Anatomicamente, divide-se em cabeça, colo, corpo e cauda. A cabeça localiza-se na curvatura duodenal e o restante do órgão estende-se em direção ao baço, obliquamente. O ducto pancreático principal (Wirsung) inicia-se próximo à cauda e é formado pela união dos dúctulos que drenam os lóbulos da glândula. Na cabeça, o Wirsung junta-se com o ducto biliar comum, formando um segmento único – a ampola de Vater –, que drena na papila duodenal maior. Em até um terço da população adulta, a drenagem dos ductos biliar e pancreático é feita separadamente. O ducto pancreático acessório (Santorini), quando presente, comunica-se com o ducto principal e drena na papila duodenal menor (Figura 7).

A irrigação do pâncreas é feita pelas artérias pancreatoduodenais superiores e inferiores (suprem a cabeça do pâncreas e parte do duodeno) e por ramos da artéria es-

Figura 7. Visão esquemática do pâncreas e sua relação com órgãos vizinhos.

plênica (suprem o corpo e a cauda). A artéria pancreatoduodenal superior é originada da gastroduodenal, geralmente um ramo da artéria hepática, e a pancreatoduodenal inferior é ramo da mesentérica superior. A drenagem venosa é paralela ao suprimento arterial, assim como a drenagem linfática. A cabeça do pâncreas e o duodeno têm uma drenagem linfática para linfonodos celíacos e mesentéricos para-aórticos, enquanto o corpo e a cauda pancreáticos drenam para os linfonodos celíacos. A inervação se dá pelo sistema simpático (que interpreta os estímulos aferentes dolorosos) e parassimpático (que regula a secreção e o fluxo sanguíneo do órgão) (Figura 8).

Apesar da semelhança com as glândulas salivares, a estrutura desse órgão é menos compacta, sendo circundado por uma fina camada de tecido conjuntivo, em vez de uma cápsula fibrosa. Histologicamente, possui dois componentes distintos: as glândulas exócrinas (80% do órgão) e as endócrinas. A porção exócrina é formada por ácinos glandulares constituídos de células epiteliais colunares ou piramidais, organizadas de forma radial na circunferência do órgão. A parte endócrina consiste em agrupamentos de células de quatro tipos principais (alfa, beta, delta e PP) espalhados por todo o órgão.

Fisiologia da secreção exócrina pancreática

A secreção exócrina pancreática é constituída por componentes inorgânicos (água, sódio, potássio, cloreto e bicarbonato) e orgânicos (enzimas proteolíticas, amilolíticas, nucleases e outras).

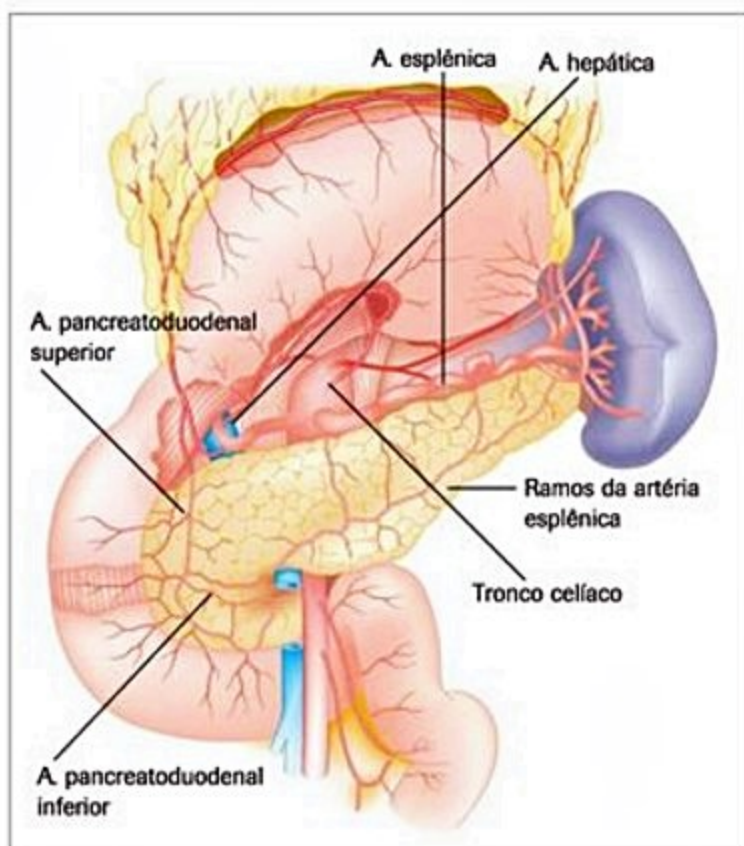



Figura 8. Visão esquemática da irrigação arterial do estômago.
A: artéria.

Os componentes inorgânicos têm como função a neutralização ácida, além do carreamento de enzimas digestivas para o lúmen intestinal. A secretina é o principal mediador da secreção inorgânica, aumentando o fluxo e a concentração de bicarbonato e cloreto. A produção da secretina é feita pelas células S do duodeno, em resposta a um pH baixo.

As principais enzimas produzidas e suas funções são:

1. Amilase: semelhante à amilase salivar, promove a digestão de amido e glicogênio em maltose, maltotriose e alfadextrinas. Não digere celulose.
2. Lipase: hidrolisa triglicerídeos em ácidos graxos e monoglicerídeo. Tal ação é facilitada pelos sais biliares, que também auxiliam na remoção dos hidrolisados ao formar as micelas.
3. Proteases: incluem tripsina, quimiotripsina, elastase e carboxipeptidades. Juntamente com a ação da pepsina, formam oligopeptídios e aminoácidos. São secreções inativas que se tornam ativas quando na luz duodenal. O tripsinogênio, sob a ação de enteroquinases, transforma-se em tripsina que, por sua vez, ativa outras enzimas pancreáticas.

A secreção enzimática é estimulada pela colecistocinina (CCK), que é produzida pelas células I do intestino delgado, na presença de gordura, aminoácidos e peptídeos, podendo ser mediada pela família de quinases Src. Estudos evidenciam que o peptídeo derivado do VGF (TLQP-21) atua estimulando a secreção enzimática de amilase e endócrina. O controle da secreção pancreática acontece em três fases:

- Cefálica: a visão, o cheiro e o gosto do alimento estimulam a inervação vagal, ocorrendo liberação de acetilcolina e secreção enzimática (20% do total).
- Gástrica: a secreção de gastrina na mucosa antral estimula a secreção pancreática (10% do total).
- Intestinal: a presença de ácidos, peptídeos e ácidos graxos na luz intestinal estimula a produção de secretina e CCK, com consequente liberação de componentes inorgânicos e orgânicos, respectivamente.

O peptídeo tirosine tirosine (PYY) corresponde ao principal inibidor da secreção exócrina pancreática.

Fisiologia da secreção endócrina pancreática

As células beta, secretoras de insulina, constituem cerca de 50 a 80% do total da porção endócrina do pâncreas. A secreção de insulina ocorre quando aumentam os níveis de cálcio no citosol, gerados por glicose, aminoácidos, ácidos graxos, CCK e acetilcolina. As incretinas, GLP-1 e o polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose são secretados pelas células intestinais L e K, respectivamente, e estimulam a liberação de insulina. A grelina, aminoácido orexigênico, é produzida por células endócrinas gástricas sob condição de jejum. Em estudos com ratos, a grelina combate os efeitos insulinotrópicos da GLP-1, prevenindo o aumento da concentação do cálcio intracelular e níveis do AMP cíclico, assim como regula o efeito da somatostatina na secreção de insulina mediada por glicose.

A leptina é secretada por adipócitos e apresenta destaque importante na homeostase da glicose, atenuando a expressão da insulina. Ratos que apresentam mutação no gene da leptina são comumente obesos, apresentam níveis elevados de insulina e intolerância à glicose, podendo corresponder a um alvo terapêutico no diabetes melito (DM) tipo 2. A galanina corresponde a um pequeno neuropeptídeo, além da melatonina, produzida pela glândula pineal, diminue a expressão de insulina. O TLQP-21 estimula a secreção de insulina e também pode ser utilizado na terapêutica do DM tipo 2. O hipotálamo também exerce função na secreção de insulina mediada pela glicose, porém o mecanismo não está ainda claro.

Entre os mediadorres não hormonais da secreção endócrina tem-se: proteína Wolfram *syndrome* 1 (WFS1), leucina, apolipoproteína A-IV e interleucina-6. Importante papel vem sendo fornecido a calnexina 36, a qual faz parte de *gap junction* entre células betapancreáticas, interligando sinais elétricos e metabólicos, no desenvolvimento da intolerância à glicose e DM tipos 1 e 2, quando da diminuição de sua expressão. Dessa maneira, tem-se a necessidade de estudar terapêuticas tendo como alvo o aumento de sua expressão.

O glucagon, que é produzido pelas células alfa, aumenta o AMPc, ativando todos os sistemas catabólicos e levando à maior excreção de glicose, aumento da neoglicogênese, lactato e lipólise. O aumento do glucagon ocorre pelos mesmos fatores que aumentam a insulina, ou seja, para evitar hipoglicemia grave após a refeição.

A somatostatina, produzida pelas células D, tem a função de inibir a secreção de insulina e glucagon e, com isso, inibir o efeito prolongado hipo ou hiperglicemiante. Além disso, inibe a absorção de carboidratos e aminoácidos por propiciar sensação de saciedade.

Intestino delgado

O intestino delgado (ID) é a parte do tubo digestivo que se estende do piloro gastroduodenal até a válvula ileocecal apresentando cerca de 6 m de comprimento. É responsável pela absorção da maior parte dos nutrientes ingeridos.

Divide-se em três partes:

1. Duodeno: porção proximal e fixa do ID, em forma de ferradura, que se estende do piloro até o ligamento de Treitz, e possui trajeto predominantemente retroperitoneal.

2. e 3. Jejuno e íleo: constituem a porção mesentérica e móvel do ID. Inicia-se no ligamento de Treitz e termina na válvula ileocecal. O jejuno é a porção proximal que perfaz 40% do ID, enquanto o íleo ocupa os 60% distais. Não há uma demarcação anatômica entre o jejuno e íleo. A superfície luminal exibe pregas mucosas abundantes (pregas de Kerkring) no jejuno proximal, que diminuem em número distalmente até desaparecem por completo no íleo terminal. Há ainda agregados de tecido linfoide dispostos ao longo de todo o ID, porém são encontrados em maior quantidade no íleo, onde são conhecidos como placas de Peyer.

A parede intestinal consiste de quatro camadas: mucosa, submucosa (contém população heterogênea de células, como fibroblastos, mastócitos, vasos linfáticos e sanguíneos, além de células nervosas especializadas e conhecidas como plexo de Meissner), muscular (possui a camada longitudinal externa e a circular interna e contém células ganglionares do plexo mioentérico de Auerbach) e serosa.

As mucosas do ID e do intestino grosso (IG) são compostas por criptas. Estas são estruturas cilíndricas de epitélio glandular. O epitélio do ID é formado por vilos e criptas (proporção de 4 a 5:1 em altura). Os vilos são cobertos por células com capacidade absortiva (enterócitos) que contêm microvilosidades em suas membranas apicais. No ápice dos enterócitos, há uma variedade de enzimas digestivas, transportadores e canais iônicos. Outras células encontradas na mucosa são: células-tronco (pluripotentes, localizadas nas bases das criptas), células de Paneth (também localizadas nas criptas, secretoras de enzimas, fatores de crescimento e peptídeos antimicrobianos), células enteroendócrinas e células do sistema imune intestinal (linfócitos intraepiteliais e células M).

A irrigação arterial do ID se dá pelas artérias pancreatoduodenais (que suprem o duodeno) e mesentérica superior (que supre jejuno e íleo). Cada uma das artérias intestinais divide-se em dois ramos, que se anastomosam e formam verdadeiras arcadas, de onde partem ramos com novas bifurcações, formando arcadas secundárias, de onde partem as artérias retas que chegam perpendicularmente à borda antimesentérica das alças intestinais, emitindo finas ramificações e, com isso, irrigando todos os componentes da parede intestinal (Figura 9).

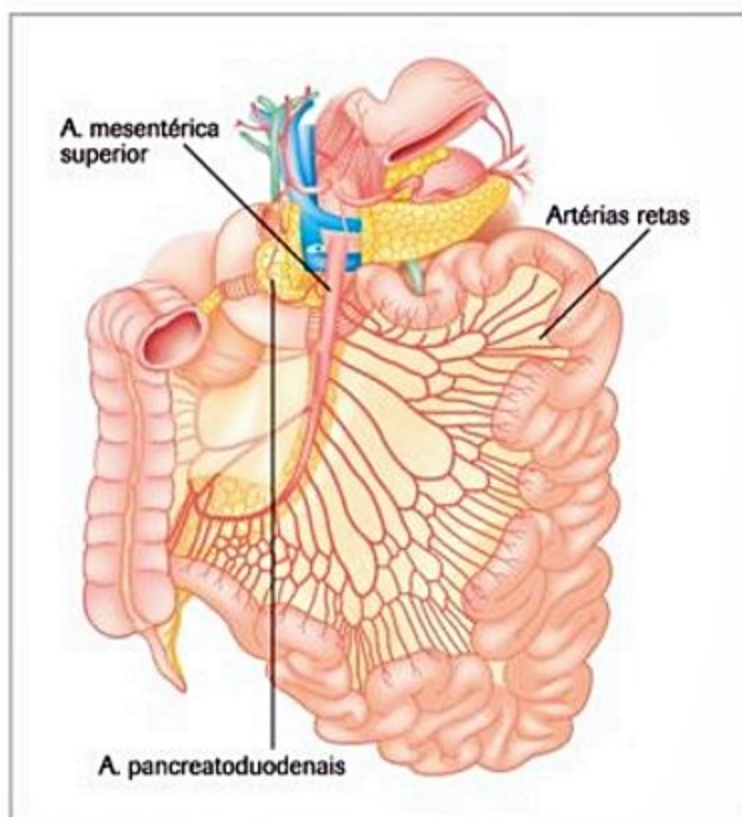



Figura 9. Irrigação arterial do intestino delgado.
A: artéria.

A drenagem venosa do duodeno é feita pelas veias pancreatoduodenais que desembocam na mesentérica superior, enquanto a drenagem jejunoileal é realizada por pequenos vasos que repetem a organização anatômica arterial e desembocam na veia mesentérica superior. Paralelamente, a circulação linfática se faz pelos linfáticos abdominais até o ducto torácico.

O suprimento simpático se dá por fibras contidas em nervos espinhais de T6 a T10. A inervação parassimpática é dada por divisões do nervo vago que cursam ao longo dos vasos e contraem sinapses nos gânglios do sistema nervoso entérico.

Fisiologia da digestão e absorção de nutrientes

A maior parte do processo digestivo ocorre no duodeno. O esvaziamento gástrico do quimo é controlado por receptores duodenais de pH e pela osmolaridade para assegurar uma digestão adequada.

O processo de digestão consiste na transformação de alimentos complexos em formas simples para que a partir daí possam ser absorvidos. A digestão de carboidratos, já iniciada pelas amilases salivar e pancreática, é concluída por hidrolases localizadas nas microvilosidades, principalmente do duodeno e do jejuno. A digestão dos lipídios depende dos sais biliares e da secreção pancreática, sendo que a maior parte dos lipídios é absorvida nos dois terços proximais do jejuno. Após a ação das pepsinas e das proteases pancreáticas, as peptidases intestinais terminam o processo digestivo das proteínas. Enquanto progride pelo intestino delgado, por meio de movimentos peristálticos e misturado a enzimas, sais biliares e outras secreções, o quimo se transforma em quilo.

A absorção dos nutrientes acontece principalmente no jejuno e no íleo, por mecanismos passivos ou ativos.

Os produtos finais da digestão de carboidratos são os monossacarídeos glicose, galactose e frutose. Esses serão transportados pelas membranas apical e basolateral do enterócito, caindo na circulação portal e servindo de fonte energética para o organismo. A absorção de glicose e galactose se dá principalmente por transporte ativo através da via SGLT1 (cotransportador 1 sódio/glicose) na qual a incorporação da glicose/galactose se dá com a ligação de dois íons sódio no transportador, o qual sofre modificação em sua conformação e há a entrada do sódio e dos monossacarídeos para o interior da célula (Figura 10). Outra maneira de absorção da glicose se dá pelo transporte facilitado via transportador de glicose GLUT2 que não ocorre contra o gradiente de concentração e pode ser útil em condições de altas concentrações luminais de glicose. Já a frutose é absorvida por meio do GLUT5, que não é dependente de sódio e em casos de excesso plasmático pode também ser auxiliado pelo GLUT2.

A absorção das gorduras depende de uma boa digestão, na qual é crucial adequada emulsificação (ação detergente). Após a chegada do alimento ao duodeno há liberação de CCK e secretina, o que promove contração da vesícula biliar, escoamento de bile e secreção de bicarbonato, como modo de otimizar a emulsificação das gorduras. Com isso a lipase pancreática já produzida na forma ativa e auxiliada pela colipase promove a hidrólise dos triglicerídeos gerando ácidos graxos e monoglicerídeos.

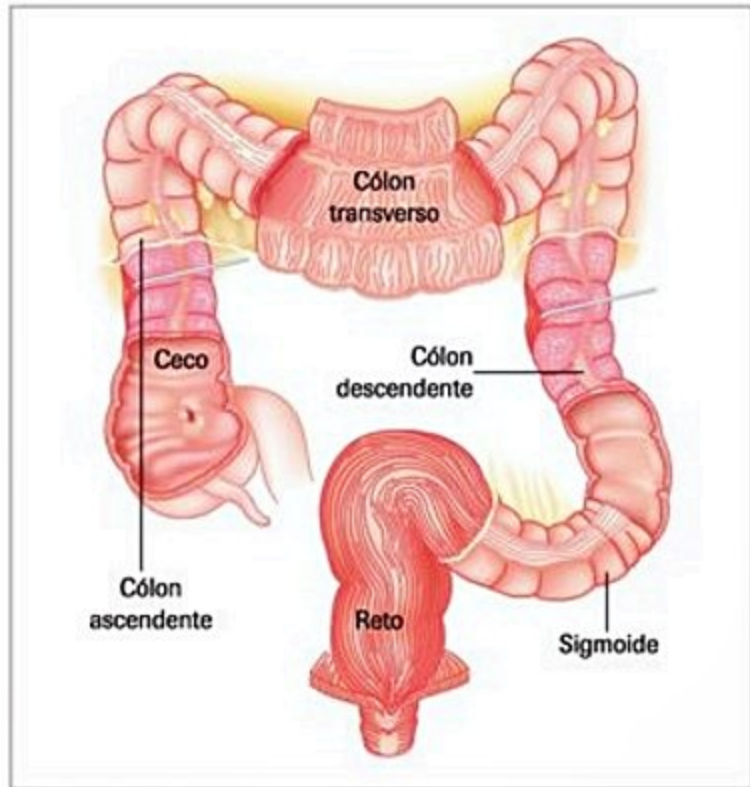



Figura 10. Anatomia do intestino grosso.

O produto da digestão de proteínas gera cerca de 21 aminoácidos que precisam de uma série de peptidases e transportadores para uma boa absorção. A digestão já se inicia no estômago por meio da pepsina, porém é no intestino delgado que ocorre a maior parte da hidrólise pelas proteases pancreáticas. A ação conjunta dessas junto às peptidases da borda em escova gera aminoácidos livres e oligopeptídeos no lúmen intestinal. Os primeiros são transportados para o interior dos enterócitos por meio de transporte ativo, enquanto os últimos são absorvidos por meio de sistema de transporte (Pept 1) na porção apical dos enterócitos na borda em escova.

As vitaminas hidrossolúveis são absorvidas por carreadores semelhantes aos citados para os carboidratos e aminoácidos. Já as lipossolúveis dependem da bile para serem absorvidas. As vitaminas A, D, E e K2 são absorvidas por processo passivo enquanto a K1 é absorvida por carreador, requerendo energia.

Os íons sódio, cloro, potássio, cálcio e zinco são absorvidos principalmente no intestino delgado. O ferro é absorvido principalmente no duodeno e no jejuno, já o magnésio, no íleo e no cólon.

Intestino grosso

É a parte final do tubo digestivo e tem aproximadamente 1,5 m de extensão no adulto. Proximalmente, é contínuo com o ID na válvula ileocecal e distalmente com o canal anal. A aparência externa do IG difere do ID. Além

do maior calibre do IG, sua musculatura externa longitudinal coalesce, formando três bandas musculares denominadas tênias. Na face antimesentérica, encontram-se ainda pequenos sacos do peritônio preenchidos por tecido adiposo, denominados apêndices epiploicos.

Distinguem-se em três partes:

- Ceco: primeira porção do cólon, onde se localiza o apêndice vermiforme.
- Cólon ascendente, transverso, descendente e sigmoide (a parte final, de localização pélvica, em forma de S).
- Reto: acompanha a curvatura do osso sacro e termina no canal anal. A camada muscular circular interna do reto forma o esfincter anal interno.

A porção direita do intestino grosso é irrigada pela artéria mesentérica superior (ramos ileocecais, cólicas direita e média); a porção esquerda é suprida pela artéria mesentérica inferior. Esta, após a saída da artéria cólica esquerda, desce verticalmente, envia ramos para o sigmoide (artérias sigmoidianas) e continua como artéria retal superior, que emite ramos menores até o nível da reflexão peritoneal. Em virtude de todo esse arranjo, há a formação de uma estrutura chamada arcada de Riolan, que seria a comunicação entre a artéria cólica média e a cólica esquerda. As drenagens linfática e venosa são paralelas à irrigação arterial. A inervação intrínseca é dada pelos plexos de Meissner e Auerbach e são independentes da extrínseca. A inervação extrínseca parassimpática é composta pelo nervo vago e também por fibras S2, S3 e S4. A inervação simpática é feita por fibras de T5 a L2.

As camadas da parede do IG são semelhantes as do ID. Microscopicamente, o epitélio colônico difere do epitélio do ID pela ausência de vilosidades, sendo formado por criptas compostas principalmente por células produtoras de muco, entremeadas por células com capacidade absortiva.

Numerosas bactérias, sobretudo anaeróbias (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), vivem em simbiose na microflora intestinal. O íleo é a zona de transição microbiológica entre uma flora jejunal esparsa e predominantemente aeróbia e uma densa colonização anaeróbia do cólon. Essas bactérias desempenham importante papel metabólico (metabolismo de ácidos biliares, proteínas, carboidratos, lipídios, drogas) e de proteção ao influenciarem a presença de leucócitos na mucosa e na formação das placas de Peyer.

A função primordial do IG é a intensa absorção de água. Cerca de 8 a 9 litros de fluidos, gerados principalmente por secreções endógenas, são reduzidos a 100 a 200 mL ao dia. Além disso, o cólon permite a extração de nutrientes e impede a entrada de bactérias e antígenos potencialmente prejudiciais.

Canal anal

O canal anal funcional possui cerca de 3 a 4 cm de extensão e situa-se entre o reto e o ânus (Figura 11). Superiormente, sua mucosa é formada por epitélio colunar semelhante ao do reto. Distalmente à linha pectínea, o epitélio passa a ser escamoso (difere da pele por não possuir pelos e glândulas sebáceas e sudoríparas). O afunilamento do reto em direção ao canal anal forma as colunas de Morgagni, onde se localizam as criptas anais, locais de drenagem das glândulas anais que, se obstruídas, causam a formação de abscessos ou fístulas. O esfincter anal interno é formado por musculatura lisa do reto, enquanto o externo é formado por musculatura estriada esquelética, ou seja, de controle voluntário.

Figura 11. Visão esquemática do reto e do canal anal.

Fisiologia da defecação

O desejo de defecar normalmente se inicia quando os movimentos peristálticos forçam as fezes para o reto. A distensão da ampola retal desencadeia sinais aferentes que se propagam pelo plexo mioentérico para iniciar ondas peristálticas por todo o IG, ao mesmo tempo em que ocorre o relaxamento do esfincter anal interno (reflexo inibitório anorretal). Há ainda aumento das pressões intra-abdominais e intrarretal e com o relaxamento do esfincter anal externo e da musculatura do assoalho pélvico ocorre a defecação. Após a defecação, ocorre a contração transitória do esfíncter externo do ânus e a recuperação do tônus do músculo puborretal e do esfíncter interno, fechando o canal anal.

Fígado

Em condições normais, ocupa o quadrante superior direito, do 5º espaço intercostal até a margem costal direita. O fígado pesa cerca de 1,5 kg no adulto e é coberto pela cápsula fibrosa de Glisson. Classicamente, divi-

de-se em lobos direito e esquerdo, separados pelo ligamento falciforme. Baseado na distribuição de vasos e ductos, Couinaud descreveu uma nomenclatura mais funcional, subdividindo o órgão em oito segmentos. Os lobos direito e esquerdo são divididos em duas partes por outras duas cisuras. Essas quatro subdivisões são chamadas de setores pela nomenclatura de Couinaud. A cisura porta direita, por onde corre a veia hepática direita, divide o lobo direito em dois setores: anteromedial e posterolateral. Cada setor é dividido em dois segmentos. O setor anteromedial tem o segmento V anteriormente e o segmento VIII em posição posterossuperior, enquanto o setor posterolateral tem o segmento VI em posição inferior e o segmento VII em posição superior. O lobo esquerdo é dividido em dois setores, anterior e posterior, pela cisura porta esquerda, por onde corre a veia hepática esquerda. O setor anterior é dividido pela fissura umbilical em segmento IV, parte anterior do qual é o lobo quadrado, e o segmento III. O setor posterior é composto pelo segmento I, o lobo caudado e pelo segmento II (Figura 12).

O fígado possui suprimento sanguíneo duplo, sendo 20% pela artéria hepática e o restante pela veia porta. O sangue venoso provém da veia porta, formada pelas veias mesentéricas e esplênica, contribuindo com cerca de 70 a 80% do suprimento de oxigênio para o órgão. O sangue arterial é suprido pela artéria hepática que, como já dito, contribui com 20 a 30% do fornecimento de oxigênio. A drenagem venosa se faz pelas veias hepáticas direita e esquerda, que desembocam na veia cava inferior. A drenagem linfática é feita em direção aos linfonodos da região do tronco celíaco e para o tórax, através dos linfáticos que alcançam o mediastino. A inervação é feita à custa de fibras simpáticas originadas entre os segmentos T7-T10.

Histologicamente, o fígado divide-se em lóbulos, com uma veia central e os espaços-porta (EP) nas periferias. Do ponto de vista fisiológico, o órgão é formado por ácinos, em que o sangue chega primeiramente nos EP, direcionando-se para a veia centrolobular. Os hepatócitos são organizados em traves, com sinusoides margeando, e estes são revestidos por uma camada de células endoteliais fenestradas que demarcam o espaço extravascular de Disse. Nesse espaço, localizam-se as células estreladas de Ito que, quando ativadas, transformam-se em fibroblastos. Há ainda as células de Kupffer, que fazem parte do sistema reticuloendotelial, responsáveis pela fagocitose (Figura 13).

Fisiologia da secreção biliar e circulação êntero-hepática

A bile é uma secreção fundamental para a digestão alimentar adequada, além de ser uma via única de excreção de solutos não eliminados pelos rins. Inicialmente, os hepatócitos secretam bilirrubina, ácidos biliares, colesterol, pigmentos biliares e fosfolipídios para o interior dos canalículos biliares, onde são secretados água e bicarbonato pelos colangiócitos. No período interprandial, a bile é armazenada na vesícula biliar, onde é concentrada dada a absorção de água pelo epitélio da vesícula. Na luz intestinal, os ácidos biliares primários (cólico e quenodeoxicólico) formam as micelas, que promovem a emulsificação e a absorção lipídica. É importante lembrar que, mesmo na vesícula, as micelas mantêm o colesterol solúvel, impedindo a formação de cálculos. No íleo terminal, os ácidos biliares conjugados (com a glicina ou a taurina, daí a denominação de sais biliares) são absorvidos e retornam ao fígado pela circulação portal (circulação êntero-hepática). Noventa por cento dos ácidos biliares são reabsorvidos, enquanto somente 10% são excretados nas fezes.

Metabolismo da bilirrubina

Por ser insolúvel em água, é transportada ligada à albumina até o fígado, onde é removida do plasma, possivelmente por um membro da família de transportador de ânion orgânico (OATP). No hepatócito, a bilirrubina

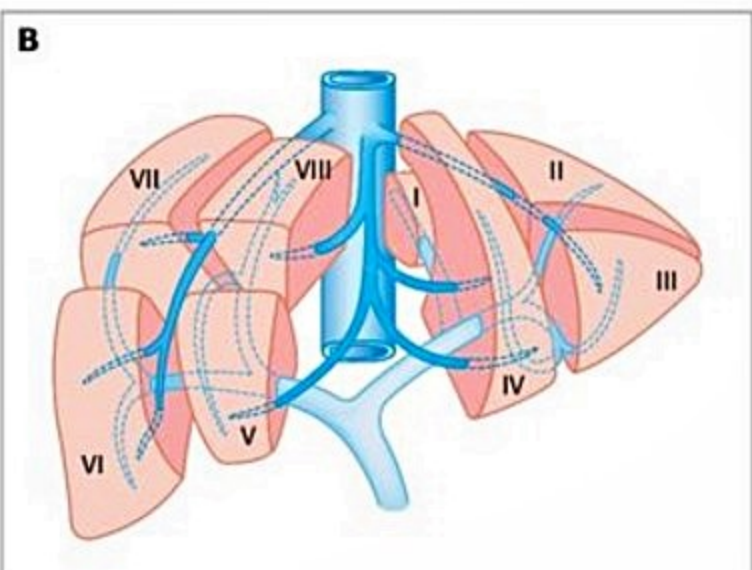
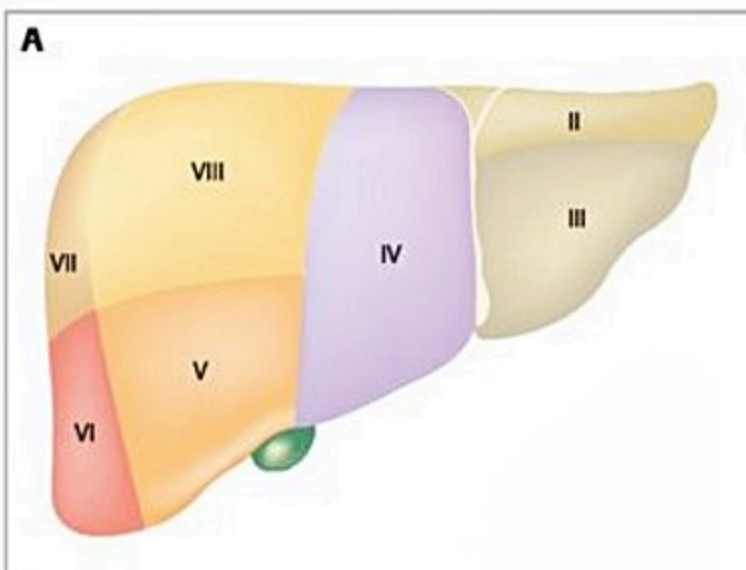



Figura 12. A e B: Segmentação hepática de acordo com Couinaud.

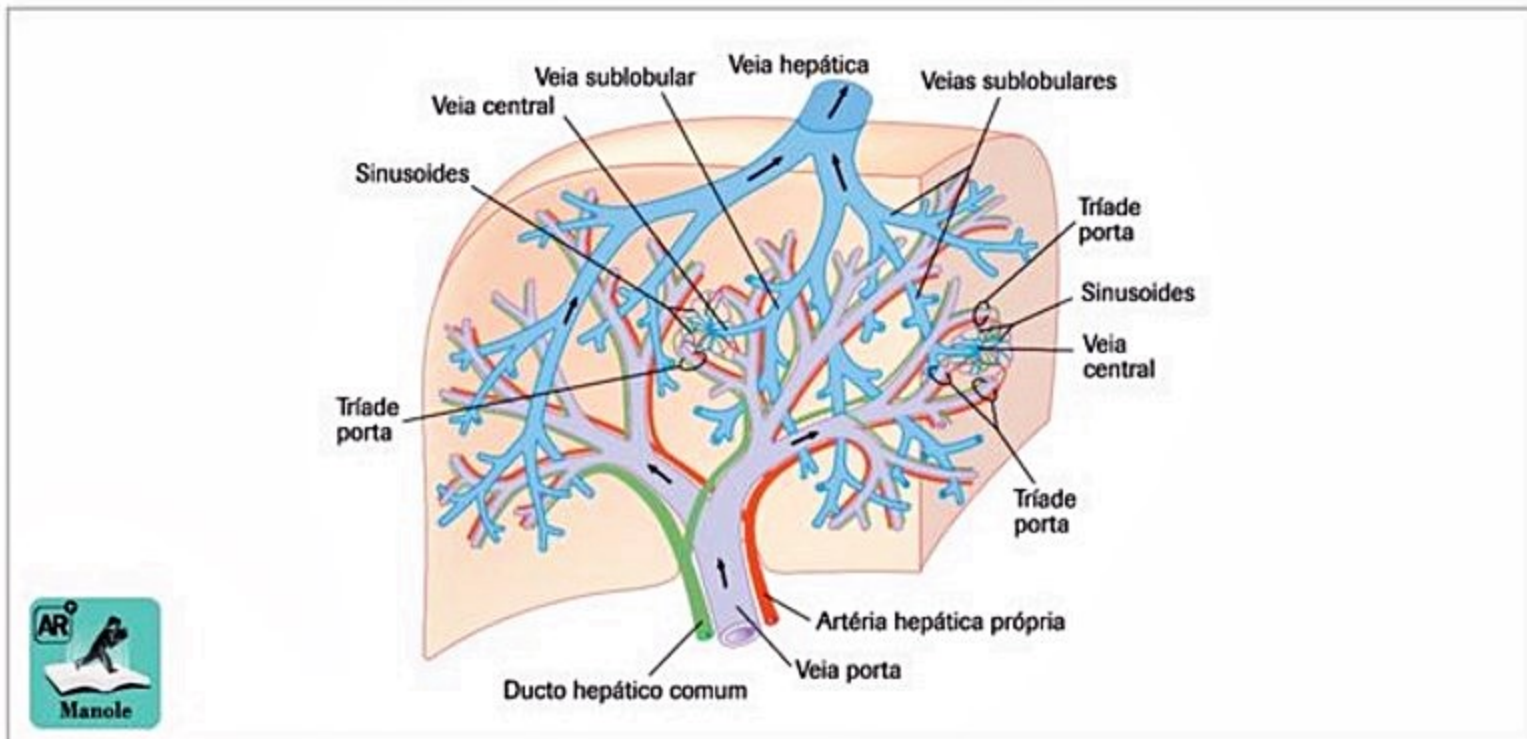



Figura 13. Sistema vascular e ductal intra-hepático.

é ligada à ligandina (glutationa S-transferase) e transportada para o retículo endoplasmático, sendo solubilizada pela conjugação com ácido glicurônico, por meio da enzima UDP-glicuroniltransferase (UGT1A1), e depois excretada. A excreção da bilirrubina conjugada na bile é mediada por um transportador ATP-dependente conhecido como MDR2 (multidrug resistance-associated protein-2) e em menor extensão pelo transportador ABCG2. Além da excreção da bilirrubina conjugada para a bile via transportador MDR2, estudos recentes têm demonstrado que em condições fisiológicas, uma significativa fração de bilirrubina conjugada é secretada no sangue sinusoidal e subsequentemente recaptada pelos hepatócitos para excreção biliar final. Esse processo é mediado por transportadores sinusoidais MRP3 e polipeptídeos de transporte de ânions orgânicos OATP1B1 e OATP1B3. No íleo terminal e no cólon, pela ação das betaglicuronidases, a bilirrubina é novamente desconjugada, e transformada em urobilinogênio pela flora intestinal e excretada pelas fezes, em sua maioria. O restante é reabsorvido pela circulação portal e reexcretada pelo fígado. Uma pequena fração não é captada pelo fígado, e sim excretada na urina. A Figura 14 apresenta resumidamente o transporte hepatocelular da bilirrubina.

Figura 14. Esquema do metabolismo das bilirrubinas.

BrNC: bilirrubina não conjugada; OATP: transportador de ânion orgânico; GST: glutationa S-transferase; UDP-GT: UDP-glicuroniltransferase; BDG: diglucoronídeo de bilirrubina (bilirrubina conjugada); BMG: monoglucoronídeo de bilirrubina (bilirrubina conjugada); MPP2: transportador *multidrug resistance-associated protein-2*; ABCG2: transportador ABCG2.

Vias biliares

As vias biliares são divididas em duas porções: intra e extra-hepática. Da emergência hepática e da confluência dos ductos hepáticos direito e esquerdo origina-se o ducto hepático comum, com comprimento em torno de 3 cm. Esse canal comum une-se com o ducto cístico proveniente da vesícula biliar para formar o colédoco, com comprimento médio de 7 cm.

A junção do colédoco com o ducto pancreático origina a ampola de Vater, cuja emergência no duodeno possui uma membrana mucosa denominada papila duodenal. A junção da papila com o ducto pancreático é revestida de uma camada muscular própria, espessa, com atividade contrátil, chamada esfíncter Oddi.

A vesícula biliar localiza-se sob o lobo direito do fígado, mede cerca de 8 a 9 cm de comprimento e possui um volume que varia de 30 a 50 mL. É vascularizada pela artéria cística originada da artéria hepática direita (Figura 15).

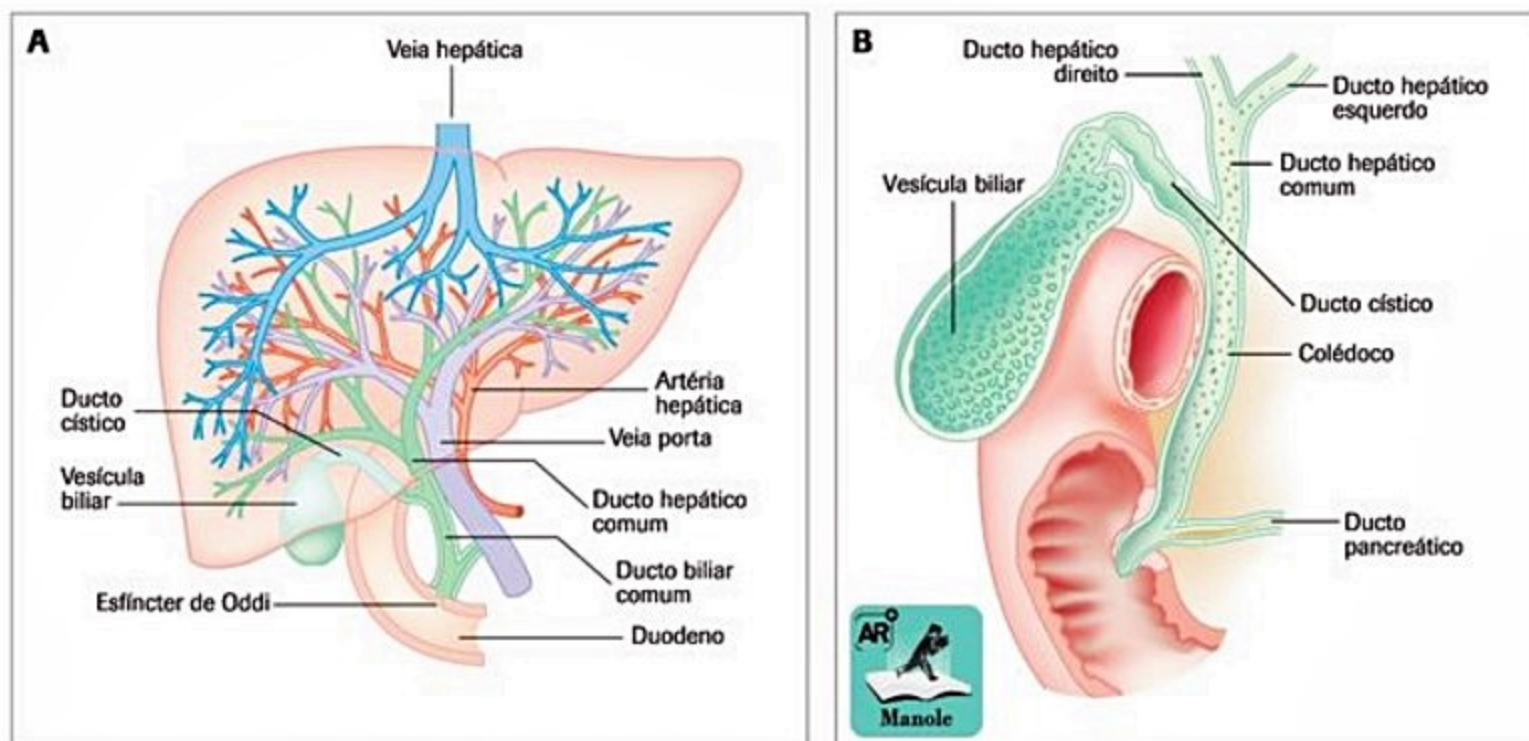



Figura 15. A: Sistema vascular e ductal intra-hepático; B: visão da vesícula biliar e a via biliar extra-hepática.

Considerações finais

O sistema digestivo é complexo tanto na estrutura como na função, no intuito de fornecer ao organismo suprimento adequado de nutrientes, águas e eletrólitos. Cada parte está adaptada para exercer determinadas funções desde a simples passagem do alimento, secreção de substâncias, digestão, absorção até o próprio controle de todo o processo pelos sistemas nervoso e hormonal.

O tratamento correto de grande parte dos distúrbios gastrintestinais depende do conhecimento básico da anatomia e da fisiologia gastrintestinal.

Referências bibliográficas

1. Bayliss WM, Starling EH. Mechanisms of pancreatic secretion. J Physiol. 1902;28:325-53.
2. Bouchier IAD, et al., editors. Gastroenterology – clinical science and practice. 2nd ed. vol.1-2. London: Saunders; 1993.
3. Couinaud C. Surgical anatomy of the liver revisited. Paris: Couinaud; 1989.
4. Dani R, Nogueira CED. Pâncreas. Anatomia e anomalias do desenvolvimento. In: Dani R, Paula-Castro L, editors. Gastroenterologia clínica. 2nd ed. Rio de Janeiro: Guanabara; 1988. Vol.2, p.1269-74.
5. Evans BP, Oschner A. The gross anatomy of the linfatics oh the human pancreas. Surgery. 1954;36:177.
6. Feldman M, et al., editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. 9th ed. vols.1-2. Philadelphia: Saunders; 2010.
7. Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.3-69.
8. Gardner E. Esophagus, stomach and intestines. In: Gardner E, et al., editors. A regional study of the human structure. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1975. p.368-73.
9. Goyal RK, Cobb BW. Motility of the pharynx, esophagus and esophageal sphincter. In: Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press; 1981. p.359-91.
10. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara; 1997. p.715-60.
11. Ham AW, Comack DH. Histology. Philadelphia: JB Lippincott; 1979.
12. Hill J, Irbing MH. Anatomy and physiology of the colon, rectum, and anus. In: Jones DJ. ABC of colorectal diseases. 2nd ed. Bristol: BMJ; 1999. p.1-3.
13. Joviliano OFD. Anatomofisiologia anorretal e anatomofisiologia do cólon. In: Rocha JJR, editor. Coloproctologia – Princípios e práticas. São Paulo: Atheneu; 2005. p.1-13.
14. Liebermannn-Meffert D, Allgöwer M, Schmid P, Blum AL. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. Gastroenterology. 1979; 76(1):31-8.
15. Ma MH, Biempica L. The normal human liver cell. Cytochemical and ultrastructural studies. Am J Pathol. 1971;62:353-90.
16. Miszputen SJ. Intestino delgado e grosso. Anatomia e fisiologia do intestino delgado. In: Coelho JC, Weisbrodt N, editors. Aparelho digestivo – clínica e cirurgia. 3rd ed. São Paulo: Atheneu; 2005. pp.750-65.
17. Moroak. The abdominal viscera. In: Moore KL, editor. Clinically oriented anatomy. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1992. p.161-71.
18. Mott CB, Guarita DR. Pâncreas exócrino. In: Pinotti HW, editor. Tratado de clínica cirúrgica do aparelho digestivo. São Paulo: Atheneu; 1994. p.1003-5.
19. Netter HF. Atlas de anatomia humana. 4th ed. Elsevier Brasil; 2008.
20. Pappas TN. Gastric anatomy and physiology. In: Sabiston JR, et al., editors. Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.847-51.
21. Plant RL. Anatomy and physiology of swallowing in adults and geriatrics. Otolaryngol Clin North. 1998;31(3):477-88.
22. Popper H. Cholestasis. Ann Rev Med. 1968;19:39-56.
23. Porto CC. Semiologia médica. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
24. Rappaport AM. Hepatic blood flow: morphological aspects and physiologic regulation. Int Rev Physiol. 1980;21:1-63.
25. Severn CB. A morphological study of development of the human liver. Am J Anat. 1972;33:85-108.
26. Shafik A. Surgical anatomy of the canal anal. In: Reis Neto JA, et al., editors. New trends in coloproctology. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.3-19.
27. Sivarao DV, Goyal RK. Functional anatomy and physiology of the upper esophageal. Am J Med. 2000;108(Suppl 4a):27S-37S.
28. Souza VCT, Dangelo JG. Anatomia e fisiologia. In: Souza VCT, editor. Coloproctologia. 4th ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p.1-18.
29. Staubesand J. Sobotta atlas de anatomia humana. Baltimore: Lippincott Williams e Wilkins; 1993.
30. Strasberg S. Terminology of liver anatomy and liver resections: coming to grips with hepatic Babel. J Am Coll Surg. 1997;184:413-34.
31. Wanless IR. Physioanatomic considerations. In: Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF, editors. Schiff's diseases of the liver. 11th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2012. p.89-119.
32. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. World J Gastroenterol. 2013;19:6398-407.
33. Chu S, Schubert ML. Gastric secretion. Curr Opin Gastroenterol. 2013;29(6):636-41
34. Shubert M. Stomach and duodenum. Curr Opin Gastroenterol. 2013;29:633-5.
35. Cigliola V, Chellakudam V, Arabieter W, Meda P. Calnnexins and β-cell functions. Diabettes Research and Clinical Practice. 2013;99(3):250-9.
36. Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. Curr Opin Gastroenterol. 2013;29:517-22.
37. Zaterka, S; Eisig, JN. Tratado de gastroenterologia – da graduação à pós-graduação. São Paulo: Atheneu; 2011.

2 Abordagem do Paciente em Gastroenterologia

José Murilo Robilotta Zeitune
(*in memoriam*)

SUMÁRIO

Introdução

Os indivíduos com sintomatologia relacionada ao aparelho digestivo procuram atendimento médico no sistema de saúde nos níveis primário, secundário ou terciário. Isso significa que a hierarquização dos problemas relacionados à saúde da população ainda não está totalmente equacionada e faz com que os pacientes procurem resolver seu quadro clínico naquele nível de atendimento que julgam de maior competência.

Para adequada abordagem do paciente, seja gastroenterológica ou não, deve haver uma estrutura administrativa mínima, corpo de enfermagem eficiente, bem como outros profissionais da área de saúde que, juntamente com o médico, comporão a equipe que tentará responder às suas necessidades. Na realidade, o atendimento do paciente inicia-se no momento da marcação da consulta e se estende por várias etapas até a consulta médica. O médico, no atendimento primário, deveria se utilizar de conhecimentos de generalista. Dessa forma ele teria uma visão ampla da situação social do paciente, bem como de sua família e da comunidade local.

O examinador que fará a abordagem dos pacientes com doenças digestivas nos níveis primário, secundário e terciário terá necessidade de conhecer o quadro nosológico da região onde está inserida a unidade de saúde. Para tanto, é de fundamental importância ter contato atualizado com os dados epidemiológicos das principais doenças do aparelho digestivo. Isso permitirá que o raciocínio clínico baseie-se em probabilidades bem fundamentadas, o que possibilitará, inclusive, o estabelecimento de equações lógicas na formação do diagnóstico clínico.

Esse tipo de medicina científica nunca deve se afastar da visão holística do paciente. Esses dados da utilização da lógica e da probabilidade têm permitido o estabelecimento de modelos matemáticos que são utilizados na informatização[1]. Em relação a esse tema, a introdução do computador pessoal ou de um terminal na sala de exame, no início de sua utilização, provavelmente produziu um efeito negativo no relacionamento médico/paciente, tendo em vista as dificuldades de adaptação tanto da parte médica como do paciente. Rapidamente isso tem sido superado; entretanto, ainda se carece de estudos mais aprofundados com o objetivo de verificar a influência desses equipamentos na relação do médico com seu paciente.

Em alguns hospitais e no próprio sistema de saúde utilizam-se prontuários eletrônicos, os quais permitem a eliminação de documentos burocráticos, bem como permitem o recebimento de exames laboratoriais e de imagem com grande precisão e rapidez. Ao mesmo tempo em que é realizada a consulta médica, ela é imediatamente arquivada na memória do computador, alimentando adequadamente o arquivo médico, tornando-o mais bem organizado e permitindo análises epidemiológicas rápidas e importantes para a definição nosológica da área onde a unidade de saúde está localizada.

Com a evolução da informatização tem surgido a possibilidade da consulta médica à distância (via telemedicina), bem como a consulta de segunda opinião, que, sem dúvida, traz reflexos importante para o sistema e, como consequência, cria novos desafios que necessitam ser urgentemente equacionados[2-5]. Como exemplo, cita-se o novo código de normatização do exercício profissional da medicina.

Apesar de todos os avanços tecnológicos que vêm influenciando a consulta médica, a maioria dos responsáveis pela formação médica está convencida de que se deverá ter conhecimento e destreza na utilização de uma análise clínica clássica, a qual é baseada na formatação de uma entrevista completa e de um exame físico detalhado[6-8].

Mesmo depois de todo treinamento recebido da semiologia clássica, de modo geral, os médicos têm dificuldade de utilizá-lo na atividade profissional, considerando que não há tempo disponível requerido pelo exame clínico tradicional. Há necessidade de reformulação nesse tipo de enfoque, para se examinar adequadamente o paciente em menor tempo.

Vale a pena ressaltar que as doenças do aparelho digestivo continuam tendo grande relevância epidemiológica. Algumas delas assumem verdadeiro problema de saúde pública[7], quer do ponto de vista da morbidade e da mortalidade, quer de gastos de consultas ambulatoriais e internações.

O câncer do tubo digestivo continua sendo um dos mais prevalentes no Brasil, embora tenha sido verificada alteração na sua localização nas últimas décadas. Sem dúvida nenhuma, um dos maiores fatos científicos relacionados ao aparelho digestivo foi o isolamento e o cultivo do *Helicobacter pylori*[9]. Sua relação com gastrites e úlceras gastroduodenais fizeram com que essas doenças passassem a ter um fator etiológico definido, o que permite o estabelecimento de esquemas terapêuticos mais adequados.

Outro grande fator etiológico em doenças do fígado e do pâncreas está diretamente relacionado ao alcoolismo, o que torna as hepatopatias uma das maiores causas na procura de atendimento médico no sistema de saúde público. Também verifica-se a grande importância que assumem os vírus das hepatites no agravamento do quadro epidemiológico das doenças do fígado.

A esquistossomose e a doença de Chagas, que ainda são frequentes em algumas áreas do país, podem comprometer o aparelho digestivo; entretanto, com o controle da transmissão no estado de São Paulo do *Tripanosoma cruzi*, as formas digestivas tiveram um decréscimo sensível na sua prevalência[10]. Em relação à esquistossomose mansoni, em São Paulo, são raros os casos graves.

Encontro com o paciente e sua identificação

O paciente gastroenterológico, como todos os outros, deve ser examinado em ambiente sóbrio, limpo, arejado e com iluminação adequada. Será recepcionado por pessoal administrativo e de enfermagem treinado que o encaminhará para uma sala de espera. Nesta sala, poder-se-á obter dados do paciente que ajudarão muito no exame clínico a ser realizado. Constarão desses dados o peso, a altura, a temperatura e a pressão arterial.

À entrada do consultório, o médico deverá observar algumas características iniciais do paciente que colaborarão para a composição do quadro clínico. Essas características dizem respeito ao modo da entrada na sala de exame, presença de ansiedade ou de depressão e análise das vestimentas e da apresentação pessoal. Uma característica importante na cultura brasileira é a frequente presença de acompanhante, que geralmente reivindica a participação na consulta. Caberá ao médico, nesses casos, o julgamento adequado dessa participação.

Na identificação do paciente, torna-se essencial o conhecimento da idade, do gênero , da cor e/ou raça, do estado civil, da profissão, da religião, da naturalidade, das residências anteriores e da atual. Todas essas informações guardam relação com a epidemiologia de determinadas doenças do aparelho digestivo e devem ser conhecidas com profundidade; anteriormente já citamos a necessidade de se trabalhar com dados de probabilidade na confecção do diagnóstico clínico.

Anamnese

A anamnese ou a entrevista clínica é a principal fase da abordagem do paciente gastroenterológico. Antes de se iniciar propriamente a entrevista, o médico deve estimular o paciente a informar o motivo que o trouxe à consulta. Esse motivo geralmente é explicitado com as próprias palavras do paciente e deve-se evitar a comunicação de diagnósticos prévios.

Nesse momento, é de fundamental importância que o médico crie um ambiente propício para que seu relacionamento com o paciente se desenvolva com base na confiança e na honestidade. É preciso entender que aquele que procura ajuda de outrem apresenta regressão emocional, a qual deve ser claramente entendida para que durante a entrevista esse aspecto deixe de existir.

De modo geral, aceita-se que inicialmente a entrevista seja livre, deixando o paciente contar sua história clínica de acordo com a sua interpretação[11]. Além da sintomatologia relacionada ao aparelho digestivo, ele com muita frequência indicará outros fatores relacionados à ela e que deverão ser atentamente analisados pelo médico. Nos primeiros momentos da entrevista, já é possível perceber fatores de ordem emocional frequentemente apresentados pelos pacientes, e o médico, com sua experiência, deverá dar maior ou menor atenção a esses fatores, pois poderão fazer parte de doenças funcionais ou acompanhar as doenças orgânicas[12].

Existem inúmeras propostas para a realização da entrevista. Alguns propõem questionários com perguntas fechadas que serão aplicados por outros participantes da equipe médica. Os questionários também têm sido aplicados por meio de programas computacionais, o que visa a um diagnóstico final baseado em equações matemáticas.

Outros propõem que a entrevista deva ser totalmente dirigida para que a consulta se torne mais objetiva, respeitando o tempo disponível, principalmente dentro do sistema público de saúde. Uma variante dessa proposta é aquela que se baseia apenas no aprofundamento da queixa principal do paciente. Entretanto, a mais utilizada é aquela que deixa livremente o paciente expor sua sintomatologia numa primeira fase, para posteriormente o médico tentar organizar os dados de maneira lógi-

ca. Ao mesmo tempo, o profissional tentará explicitar possíveis fatores relacionados a essa sintomatologia. Após a realização da entrevista inicial, o médico passará a obter informações sobre o passado mórbido pessoal e familiar do paciente.

O médico também solicitará informações sobre todos os outros sistemas e aparelhos do paciente com maior atenção àqueles que porventura tenham relação com a sua doença. Nesse particular, devem ser obtidas outras queixas relacionadas ao aparelho digestivo e conhecer com maior detalhe o dia gástrico do paciente e seu funcionamento intestinal.

Para melhor compreensão da história clínica do paciente, pode-se incluir os sinais e sintomas apresentados dentro de grupamentos sindrômicos[13,14]. Esses poderão colaborar muito na ordenação da história clínica e contribuirão de imediato no diagnóstico. Costuma-se designar as seguintes síndromes: dolorosa, disfágica, diarreica, da constipação intestinal, hemorrágica e hepática. Nesta última síndrome, está incluída a chamada ictérica, à qual acrescentamos a da hipertensão portal. Entre elas, sem dúvida nenhuma, a síndrome dolorosa é a mais frequente, embora nem sempre sendo a mais grave.

Síndrome dolorosa

Na caracterização da dor abdominal, o médico deverá conhecer as bases de sua fisiopatologia e ter presente seus aspectos semiológicos, como localização, irradiação, intensidade, tipo, duração, modo de aparecimento e relação com o funcionamento de outros órgãos. Neste último, é importante conhecer o ritmo e a periodicidade do quadro doloroso. A dor abdominal pode ser iniciada, modificada e acompanhada por alguns fatores, como posição corporal, relação com a ingestão de alimentos, evacuação e micção.

Quanto à fisiopatologia da dor abdominal, é importante o conhecimento dos dois tipos fundamentais, ou seja, a dor superficial e a dor profunda, com as suas diversas fases (dor referida ou reflexa e dor somática ou parietal). Talvez uma das características mais marcantes e que contribui no diagnóstico seja a localização da dor ao longo do eixo longitudinal do corpo e originada nas vísceras intraperitoneais.

Dessa maneira, delimitam-se três áreas de localização mediana do quadro doloroso, as quais eventualmente se interlaçam e guardam relação com a segmentação metamérica. Sendo assim, na área epigástrica (que corresponde a D6-D9) está localizada a sintomatologia dolorosa proveniente do esôfago, do estômago, do duodeno, do pâncreas, das vias biliares e do fígado. Na área periumbelical (que corresponde a D10), projetam-se sensações dolorosas advindas do intestino delgado, do apêndice ileocecal, do ureter superior e dos testículos ou dos ovários; e na área do hipogástrio (correspondente a D11 e D12), as sensações dolorosas originadas no intestino grosso, no ureter baixo, na bexiga e no útero.

Investigar o tipo ou a qualidade da dor é de muito valor, pois pode, juntamente com a localização, sugerir um diagnóstico topográfico. Por exemplo, a dor em queimação ou em pontada, que é visceral, de localização profunda na linha mediana do abdome pode sugerir uma úlcera péptica gástrica ou duodenal, uma colecistopatia e doenças inflamatórias ou funcionais do intestino delgado.

A dor localizada no epigástrio, referida pelo doente como peso, pode refletir um atraso no esvaziamento gástrico, bem como um defeito no relaxamento receptivo do estômago. Nesse particular, a distensão do intestino delgado e do colón transverso ou a distensão da cápsula do fígado poderão também caracterizar esse tipo de sintomatologia dolorosa.

Quando há comprometimento da serosa peritoneal por processo inflamatório, neoplásico ou por distensão de cápsula de órgãos sólidos, a dor abdominal adquirirá um aspecto de tipo contínuo.

A dor tipo cólica, que é a mais conhecida pelo paciente, pode ter origem variada e depende de inúmeros mecanismos, sendo o mais comum a luta da onda peristáltica para vencer determinado obstáculo.

Por seu destaque epidemiológico, no momento adquire relevância a sensação de queimação localizada no epigástrio e/ou na região retroesternal, que indica a presença da doença do refluxo gastroesofágico.

A pirose epigástrica surge tanto no período interdigestivo como no pós-alimentar e, de modo geral, está relacionada à resposta da mucosa gastroduodenal ao conteúdo de secreções, alimentos e, eventualmente, medicamentos presentes na luz do estômago e no duodeno. A pirose retroesternal, que frequentemente é confundida com azia, traduz a resposta da mucosa esofágica, tanto íntegra como inflamada, ao conteúdo gástrico regurgitado. Quando o material regurgitado do estômago atinge a orofaringe, esse quadro apresenta-se como azedia, agravando-se com a posição em decúbito, fazendo com que o paciente desperte do sono com essa sensação e, eventualmente, ocasionando tosse, engasgo e sufocação[13].

Outra sintomatologia frequente é aquela relacionada à alimentação e composta por peso, distensão e plenitude epigástricos, saciedade precoce, eructações náuseas e, eventualmente, vômitos. De modo geral, esse quadro guarda relação com distúrbios motores do estômago e do duodeno e é encontrado com frequência na dispepsia funcional.

As doenças da metade direita do intestino grosso, em particular aquelas localizadas, como nos casos das neoplasias malignas, determinam apenas quadro doloroso vago, acompanhado de alterações do estado geral, quase sempre sem perturbação do funcionamento intestinal. As manifestações clínicas tornam-se evidentes quando houver complicações, como estenose, periviscerite ou hemorragia.

No caso da estenose pode surgir quadro de obstrução parcial ou total do intestino; nessa eventualidade, a dor será do tipo cólica, coincidindo com as fases de peristaltismo exagerado, parada de eliminação de gases e fezes, distensão abdominal e vômitos com características de suco gástrico, bilioso ou fecaloide.

A sintomatologia dolorosa em decorrência de alterações dos últimos segmentos do intestino grosso sofre ge-

ralmente nítida influência das evacuações e da presença de flatos. Quando há acometimento peritoneal, o ritmo da dor com as evacuações pode desaparecer, ao mesmo tempo em que adquire as características da dor somática. Dessa maneira, sua localização é mais nítida e sua duração contínua, podendo provocar reação da musculatura parietal do abdome, nas regiões correspondentes, e hiperestesia cutânea, por meio de reflexos víscero-motores e víscero-sensitivos.

Além do exposto anteriormente, o clínico poderá deparar-se com queixa de dor localizada no reto, no canal anal, no ânus e na região perianal[15]. Há um tipo de dor denominada algias anorretais essenciais, que, apesar de rara, deve ser considerada. Os pacientes queixam-se de dor intrarretal, podendo irradiar-se para o períneo, as regiões sacra e glútea, os órgãos genitais e os membros inferiores. São mais frequentes no sexo feminino e acometem faixas etárias mais avançadas.

Dentre elas, chama atenção a denominada proctalgia fugaz, uma dor de início súbito, sem pródomos e invariavelmente noturna; pode ter caráter de espasmo e pontada intrarretal, às vezes irradiando-se para o abdome e a região sacra. Não apresenta fatores desencadeantes nítidos e não tem relação com a evacuação, em alguns casos o paciente relata sensação de falso desejo de evacuar. É de curta duração, quase nunca ultrapassando 15 minutos. Nota-se, na grande maioria desses pacientes, presença evidente de componente emocional. As crises surgem com intervalos de semanas ou meses, de maneira irregular.

Outro tipo de dor intrarretal é a coccigodinia de forma retal. Além de a dor ter localização na ampola retal, quase sempre se manifesta também no canal anal e na região perianal, com irradiação para o cóccix. Tem caráter de queimação, peso retal e tenesmo de pouca intensidade. Todos os pacientes referem desencadeamento ou agravamento da dor quando adotam a posição sentada; na maioria dos casos, a dor é intermitente e relacionada com a evacuação.

Ainda se incluem nesse tipo de dor as impropriamente chamadas neuralgias anorretais, com características indefinidas. O paciente percebe sensação de queimação e/ou de peso de média intensidade nas regiões anal e retal, com irradiação variável. Pode ser desencadeada pela posição postural e associada à coccigodinia. Parece que apresenta diferença no seu quadro clínico em relação ao sexo, e o fator emocional contribui para o aparecimento da sintomatologia, apesar de serem verificadas, concomitantemente, alterações urogenitais e reumáticas.

Em presença de dor anorretal, deve-se notar a importância clínica da linha pectínea como ponto de referência entre o canal anal e o reto. O reto, sendo órgão interno, possui inervação exclusivamente autônoma. Ao contrário, o canal anal e o ânus são ricamente inervados por terminações cerebroespinhais extremamente sensíveis. A dor no processo hemorroidário, localizado abaixo da linha pectínea, varia muito de caráter, é intermitente e agrava-se à noite, ou quando o paciente encontra-se na posição sentada, surgindo, outras vezes, após o ato de defecção.

Na trombose hemorroidária dessa região, a dor é aguda, de grande intensidade e contínua, quase sempre associada a espasmos esfincterianos. Nos processos inflamatórios agudos do canal anal, a dor é contínua e latejante e associa-se com sintomas reflexos do aparelho geniturinário.

Ainda pode ocorrer dor localizada na região anal, nitidamente desencadeada pelo ato de evacuação. Nesse caso, o quadro doloroso é moderado e inicia-se com a evacuação, para, logo em seguida, tornar-se indolor por alguns minutos ou, eventualmente, durante até uma hora, seguindo-se de novo episódio de dor mais intensa, com caráter espasmódico, que pode permanecer várias horas ou durante todo o dia, às vezes chegando a tornar-se insuportável. Nesses casos, o clínico deverá voltar sua atenção para a possibilidade de fissura anal, mas deve-se frisar que, em outras ocasiões, essa mesma entidade associa-se com sintomatologia discreta ou mesmo ausente.

A síndrome dolorosa, bem como nas demais síndromes, deve ser interpretada levando-se em consideração alguns fatores que podem estar relacionados ao seu aparecimento. Entre esses fatores estão incluídos, além dos hábitos alimentares e o uso de bebidas alcoólicas, a ingestão de medicamentos, possíveis doenças anteriores ou outras afecções eventualmente presentes e também quadros emocionais. Entre estes, adquire grande valor a ingestão crônica de anti-inflamatórios não esteroides, a qual, com frequência, causa sintomatologia dolorosa relacionada ao aparelho digestivo alto e, às vezes, com sangramento digestivo.

Alguns pacientes relacionam essa sintomatologia dolorosa com determinados alimentos, principalmente com os colecistocinéticos: ovo, alimentos gordurosos em geral e algumas frutas ácidas. Parece que esse quadro resulta da intensificação do reflexo gastrocólico ou gastroileocólico; na grande maioria das vezes, está relacionado com doenças funcionais.

Síndrome disfágica

Quando o paciente informa dificuldade na deglutição, trata-se de síndrome disfágica. De modo geral ela não guarda relação anatômica entre o local indicado pelo paciente com o segmento comprometido do esôfago. Outros sintomas podem estar associados à disfagia, como a odinofagia e a pirose retroesternal. Quando surge de maneira súbita é frequentemente associada a doenças de natureza funcional, ao passo que, quando contínua e progressiva, é mais encontrada em processos neoplásicos e inflamatórios. Esse tipo também se verifica no megaesôfago, tanto chagásico como idiopático.

Na síndrome disfágica, outros dados clínicos podem colaborar muito com o provável diagnóstico. Esses dados são: emagrecimento, astenia, inapetência, regurgitação e hematêmese, bem como sintomatologia reumatológica (artralgia, mialgia e alterações da pele).

As alterações do hábito intestinal são parte fundamental do quadro clínico no paciente com queixas diges-

tivas. Para estudo mais pormenorizado dessas alterações, é importante ter conhecimento prévio do conceito de exoneração intestinal normal, entendida como a eliminação de fezes sem manifestações subjetivas, geralmente independente do número de evacuações nas 24 horas, pois existem indivíduos cujo ritmo normal é uma evacuação por dia; outros apresentam até três nas 24 horas, enquanto alguns apenas uma evacuação em 48 horas. Entre essas alterações serão analisadas, a seguir, as síndromes diarreica e a da constipação intestinal.

Síndrome diarreica

Conceitua-se diarreia como a eliminação de fezes de consistência diminuída e com aumento do número de evacuações. As classificações mais antigas para essa síndrome baseavam-se nas alterações anatômicas dos segmentos intestinais. Apesar de essas classificações parecerem, de imediato, facilmente compreensíveis, elas nunca puderam preencher os quesitos necessários para a completa elucidação do quadro sintomatológico. Atualmente, a classificação mais aceita fundamenta-se na patogênese, a qual estaria relacionada principalmente com o conteúdo aquoso e com a motilidade intestinal[16]. Como esta última alteração está presente na maioria dos casos, por intermédio da hipermotilidade, pode-se acrescentar ao conceito de diarreia a presença em excesso de restos alimentares facilmente digeríveis nas fezes. Deve-se mencionar que nem a absorção de água nem a motilidade intestinal são alterações exclusivas, e a diarreia quase nunca é consequência de um fator isolado.

Do ponto de vista clínico e para efeito de diagnóstico, apesar de se aceitar a classificação proposta, o examinador deve verificar, pela história, a provável localização e a natureza do processo envolvido. A localização é sugerida pelo aspecto das fezes e pelas características da dor abdominal. Quando a doença está localizada no intestino delgado ou no cólon proximal, as fezes são claras, aquosas, espumosas, de grande volume, com pequeno número de evacuações, às vezes apresentando gotículas de gordura e quase sempre contendo restos alimentares; a dor é intermitente, com localização periumbilical ou no quadrante inferior do abdome e com borborigmos.

Caso o paciente apresente pequena quantidade de fezes, maior número de evacuações, eliminação de fezes de cor escura e pastosa, com muco, pus e sangue – configurando síndrome desintérica –, e sensação urgente de defecação com dor e tenesmo, muito provavelmente a doença estará localizada no cólon ou no reto. Nessa eventualidade, a dor é contínua ou em cólica, situada no hipogástrio ou quadrantes inferior direito ou esquerdo do abdome, ou, ainda, na região sacra, e melhora com o ato da defecação.

A história clínica também é importante para a definição da natureza da lesão causadora da diarreia. A eliminação de sangue indica inflamação, infecção ou neoplasia e exclui uma diarreia atribuída a fatores emocionais, embora a colopatia funcional, em determinadas circunstâncias, possa desencadear o aparecimento de lesão orgânica da parede intestinal.

A presença de pus e sangue indica inflamação ou infecção (apesar de ser o exsudato frequentemente confundido com muco), e sugere shigelose, enquanto fezes esverdeadas, no adulto, são associadas com salmonelose. Na infecção por *Campylobacter jejuni*, as fezes são líquidas, de odor fétido e, quase sempre, com bile, mas podem se apresentar com outras características, inclusive com muco, pus e sangue. Na criptosporidíase, mormente nos pacientes com aids, a diarreia pode ser grave, com abundantes evacuações diárias, inclusive adquirindo aspecto do tipo secretor, às vezes associada com má absorção intestinal. Já nas infecções pela *Isospora hominis* e *belli*, apesar de eventualmente a diarreia apresentar-se com características de má absorção, o quadro clínico é, de modo geral, polimorfo.

Como já foi mencionado, a presença de sangue e muco, muco e pus ou sangue, muco e pus no quadro diarreico, caracteriza a desinteria. Este tem no tenesmo seu sintoma predominante. Entende-se por tenesmo o esforço e a sensação aguda de aperto anorretal, com contrações da musculatura anoperineal e retal, que se irradia para a bexiga. O paciente tem a sensação de que sua evacuação será abudandante, mas geralmente isso não ocorre, limitando-se à eliminação de pequena quantidade de fezes, às vezes apenas de muco, pus e sangue.

Pode-se fazer distinção entre puxos e tenesmo. Os primeiros correspondem a sensações retais agudas sob a forma de contrações, com período de acalmia, e tenesmo refere-se a peso na região perineal com irradiação para a bexiga, dando a sensação de ocupação do reto por massa que o distende. O importante é saber que tais sensações constituem sinal de comprometimento anorretal por processos inflamatórios, infecciosos e tumorais, ou simplesmente irritativos, de repetidas evacuações, como acontece na evolução de diarreias persistentes.

Nos pacientes que apresentam obstrução parcial da luz intestinal (p. ex., nas neoplasias malignas), dependendo de sua localização, a queixa pode ser exteriorizada apenas por quadro diarreico. Explica-se sua ocorrência por uma reação hiperdinâmica a montante da obstrução associada a hipersecreção intestinal, responsável pela diluição do material fecal. Conseguindo superar esse obstáculo, a eliminação desse material mostra-se heterogênea e tem-se denominado esse quadro de falsa diarreia ou pseudodiarreia.

A diarreia de adenoma viloso do reto e de alguns casos de retocolite ulcerativa inespecífica está ligada ao aumento da secreção intestinal. Nesta última doença, além do aumento da secreção, parece que outros mecanismos participam no aparecimento da diarreia, como diminuição de absorção pelo cólon, deficiência de dissacaridase, alteração da motilidade intestinal e, possivelmente, menor absorção pelo intestino delgado.

Na análise da sintomatologia do paciente com diarreia, o clínico deve sempre se lembrar que várias causas extradigestivas podem induzir o seu aparecimento. Entre elas, chamam atenção as diarreias secretoras mediadas pelo AMP-cíclico, secundárias à estimulação da adenil-ciclase,

tivas. Para estudo mais pormenorizado dessas alterações, é importante ter conhecimento prévio do conceito de exoneração intestinal normal, entendida como a eliminação de fezes sem manifestações subjetivas, geralmente independente do número de evacuações nas 24 horas, pois existem indivíduos cujo ritmo normal é uma evacuação por dia; outros apresentam até três nas 24 horas, enquanto alguns apenas uma evacuação em 48 horas. Entre essas alterações serão analisadas, a seguir, as síndromes diarreica e a da constipação intestinal.

Síndrome diarreica

Conceitua-se diarreia como a eliminação de fezes de consistência diminuída e com aumento do número de evacuações. As classificações mais antigas para essa síndrome baseavam-se nas alterações anatômicas dos segmentos intestinais. Apesar de essas classificações parecerem, de imediato, facilmente compreensíveis, elas nunca puderam preencher os quesitos necessários para a completa elucidação do quadro sintomatológico. Atualmente, a classificação mais aceita fundamenta-se na patogênese, a qual estaria relacionada principalmente com o conteúdo aquoso e com a motilidade intestinal[16]. Como esta última alteração está presente na maioria dos casos, por intermédio da hipermotilidade, pode-se acrescentar ao conceito de diarreia a presença em excesso de restos alimentares facilmente digeríveis nas fezes. Deve-se mencionar que nem a absorção de água nem a motilidade intestinal são alterações exclusivas, e a diarreia quase nunca é consequência de um fator isolado.

Do ponto de vista clínico e para efeito de diagnóstico, apesar de se aceitar a classificação proposta, o examinador deve verificar, pela história, a provável localização e a natureza do processo envolvido. A localização é sugerida pelo aspecto das fezes e pelas características da dor abdominal. Quando a doença está localizada no intestino delgado ou no cólon proximal, as fezes são claras, aquosas, espumosas, de grande volume, com pequeno número de evacuações, às vezes apresentando gotículas de gordura e quase sempre contendo restos alimentares; a dor é intermitente, com localização periumbilical ou no quadrante inferior do abdome e com borborigmos.

Caso o paciente apresente pequena quantidade de fezes, maior número de evacuações, eliminação de fezes de cor escura e pastosa, com muco, pus e sangue – configurando síndrome desintérica –, e sensação urgente de defecação com dor e tenesmo, muito provavelmente a doença estará localizada no cólon ou no reto. Nessa eventualidade, a dor é contínua ou em cólica, situada no hipogástrio ou quadrantes inferior direito ou esquerdo do abdome, ou, ainda, na região sacra, e melhora com o ato da defecação.

A história clínica também é importante para a definição da natureza da lesão causadora da diarreia. A eliminação de sangue indica inflamação, infecção ou neoplasia e exclui uma diarreia atribuída a fatores emocionais, embora a colopatia funcional, em determinadas circunstâncias, possa desencadear o aparecimento de lesão orgânica da parede intestinal.

A presença de pus e sangue indica inflamação ou infecção (apesar de ser o exsudato frequentemente confundido com muco), e sugere shigelose, enquanto fezes esverdeadas, no adulto, são associadas com salmonelose. Na infecção por *Campylobacter jejuni*, as fezes são líquidas, de odor fétido e, quase sempre, com bile, mas podem se apresentar com outras características, inclusive com muco, pus e sangue. Na criptosporidíase, mormente nos pacientes com aids, a diarreia pode ser grave, com abundantes evacuações diárias, inclusive adquirindo aspecto do tipo secretor, às vezes associada com má absorção intestinal. Já nas infecções pela *Isospora hominis* e *belli*, apesar de eventualmente a diarreia apresentar-se com características de má absorção, o quadro clínico é, de modo geral, polimorfo.

Como já foi mencionado, a presença de sangue e muco, muco e pus ou sangue, muco e pus no quadro diarreico, caracteriza a desinteria. Este tem no tenesmo seu sintoma predominante. Entende-se por tenesmo o esforço e a sensação aguda de aperto anorretal, com contrações da musculatura anoperineal e retal, que se irradia para a bexiga. O paciente tem a sensação de que sua evacuação será abudandante, mas geralmente isso não ocorre, limitando-se à eliminação de pequena quantidade de fezes, às vezes apenas de muco, pus e sangue.

Pode-se fazer distinção entre puxos e tenesmo. Os primeiros correspondem a sensações retais agudas sob a forma de contrações, com período de acalmia, e tenesmo refere-se a peso na região perineal com irradiação para a bexiga, dando a sensação de ocupação do reto por massa que o distende. O importante é saber que tais sensações constituem sinal de comprometimento anorretal por processos inflamatórios, infecciosos e tumorais, ou simplesmente irritativos, de repetidas evacuações, como acontece na evolução de diarreias persistentes.

Nos pacientes que apresentam obstrução parcial da luz intestinal (p. ex., nas neoplasias malignas), dependendo de sua localização, a queixa pode ser exteriorizada apenas por quadro diarreico. Explica-se sua ocorrência por uma reação hiperdinâmica a montante da obstrução associada a hipersecreção intestinal, responsável pela diluição do material fecal. Conseguindo superar esse obstáculo, a eliminação desse material mostra-se heterogênea e tem-se denominado esse quadro de falsa diarreia ou pseudodiarreia.

A diarreia de adenoma viloso do reto e de alguns casos de retocolite ulcerativa inespecífica está ligada ao aumento da secreção intestinal. Nesta última doença, além do aumento da secreção, parece que outros mecanismos participam no aparecimento da diarreia, como diminuição de absorção pelo cólon, deficiência de dissacaridase, alteração da motilidade intestinal e, possivelmente, menor absorção pelo intestino delgado.

Na análise da sintomatologia do paciente com diarreia, o clínico deve sempre se lembrar que várias causas extradigestivas podem induzir o seu aparecimento. Entre elas, chamam atenção as diarreias secretoras mediadas pelo AMP-cíclico, secundárias à estimulação da adenil-ciclase,

podendo ocorrer no tumor medular de tireoide, na presença de sais biliares no cólon e no aumento do polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP). Nesse grupo, parece ter importância a diarreia causada pelo uso de alguns laxantes.

Ressalte-se, ainda, que a diarreia noturna é frequente em pacientes com alterações neurológicas ou disfunção esfincteriana e em diabéticos com neuropatia.

Durante a entrevista do paciente com diarreia, o examinador deve observá-lo atentamente, na busca de um componente emocional concomitante ou que seja desencadeante da sintomatologia. Nessa avaliação, o juízo clínico tem importância decisiva, e o diagnóstico diferencial precisa ser feito com muito critério para não se rotular como funcional uma doença orgânica estabelecida e de prognóstico reservado.

Síndrome da constipação intestinal

Etimologicamente, constipação provém do vocábulo latino *constipacione* e significa prisão de ventre. Popularmente encerra o conceito de corrimento nasal causado por resfriado. Isso faz com que a palavra constipação seja usada como sinônimo de resfriado e prisão de ventre. Esta última confunde-se com "prisão de vento", talvez significando a diminuição da eliminação de flatos. Dessa maneira, na linguagem popular, existem dificuldades na conceituação da constipação intestinal. O mesmo ocorre em relação à discussão da interpretação sintomatológica na terminologia médica[17].

A constipação ou obstipação intestinal tem sido definida clinicamente pelo número de evacuações diminuídas e pela eliminação de fezes secas, fragmentadas e escuras. Outras características sintomatológicas devem ser consideradas, pois podem eventualmente contribuir para melhor conceituação. Uma delas é a dificuldade na evacuação das fezes, e a outra, a sensação de expulsão incompleta do material fecal. Estes dois últimos sintomas são difíceis de avaliar objetivamente, mas, quando presentes, podem ser de valor na interpretação do quadro clínico.

A constipação intestinal é um dos sintomas mais frequentemente verificados em pacientes com queixas digestivas. Tem sido classificada, de acordo com sua evolução, em aguda e crônica, mas às vezes sua rigorosa caracterização torna-se difícil.

A constipação de instalação recente, aguda, que subitamente acomete um paciente, tem significado patológico. Se, nesse caso, tratar-se de paciente com idade avançada, o clínico terá de proceder a um cuidadoso exame físico e procurar demonstrar ou afastar a possibilidade de neoplasia maligna. A constipação intestinal crônica tem aparecimento insidioso, evolui durante anos, pode se iniciar na infância e, em alguns casos, chega-se a definir como congênita.

De maneira ampla, admite-se que constipação intestinal resulta de um distúrbio motor do cólon ou do reto. Neste último caso, denomina-se constipação intestinal proctógena ou disquesia. Fisiopatologicamente, o distúrbio motor leva sempre ao atraso das evacuações, seja por hipertonia, que diminui a eficiência dos movimentos peristálticos (constipação intestinal hipertônica ou hipercinética), seja por deficiência desses movimentos e hipotonia da musculatura (constipação intestinal hipocinética ou hipotônica). No primeiro caso estão incluídas as causas emocionais, descritas como de contrariedade e hostilidade, e o uso abusivo de laxantes. Esse tipo de constipação comumente é alternado com períodos de diarreia e acompanhado de distensão abdominal e dor difusa ou com localização, que varia periodicamente, além de cefaleia e boca amarga. A constipação hipocinética é bem menos frequente e encontrada em indivíduos astênicos e no hipotireoidismo. Nesses casos não há lesão orgânica evidente.

A constipação intestinal proctógena ou disquesia é aquela em que há retenção de fezes nos segmentos distais do intestino grosso. Pode ter como causas: a) funcionais – disfunção dos músculos auxiliares da defecação e perda de estímulo periférico do reflexo da evacuação; b) reflexas – têm sua origem em lesões inflamatórias do canal anal, como em fissuras e papilites ou em doenças urogenitais que levam à contratura, não só da musculatura regional, mas também do cólon, causando disfunção peristáltica; e c) mecânicas – a mais frequente é a retocele, a qual modifica a dinâmica do ato da evacuação e funciona como obstáculo físico.

A perda do reflexo da evacuação não só leva à disquesia como também atinge todo o intestino grosso. A evacuação normal do reto e da sigmoide é realizada por intermédio de treinamento desde o início da vida e pode ser modificada com a evolução do tempo, por maus hábitos ou por distúrbio da área emocional.

As responsabilidades crescentes dos indivíduos, principalmente no âmbito das sociedades competitivas, criam situações que impossibilitam ao homem condições de atendimento oportuno ao reflexo da evacuação. Entre elas, citam-se a falta de horário para as refeições, o que leva ao espaçamento do reflexo gastroileocólico; os afazeres permanentes que desencadeiam estado de angústia, e a impossibilidade do ato da defecação quando solicitado. Acrescente-se o hábito comum de ingerir alimentos com pouco resíduo, responsável pela diminuição do volume, da osmolaridade e da quantidade de ácido orgânicos do cólon, associando-se com estímulo insuficiente para uma adequada atividade motora intestinal.

Nos casos de constipação orgânica, nos quais há lesão da parede intestinal que, direta ou indiretamente, altera o trânsito normal das fezes, tem importância a obstrução parcial ou total determinada por neoplasias malignas do cólon e do reto. As outras causas implicadas com esse tipo de quadro são muito raras.

No Brasil, deve-se dar ênfase à constipação crônica, de início insidioso e progressão lenta, com eliminação de fezes em períodos às vezes muito prolongados, nos pacientes com epidemiologia positiva para tripanossomíase americana. Nessa entidade pode ocorrer o megacólon chagásico, que decorre principalmente da lesão dos plexos nervosos mioentéricos, e a incoordenação motora entre sigmoide e reto. Chama-se a atenção para um tipo de disquesia que aparece em doentes com colopatia chagá-

sica, mesmo antes da dilatação do sigmoide. Os pacientes queixam-se de dificuldade para evacuar, ainda que conservem normais as características das fezes, o que os obriga a utilizar com energia os músculos abdominais, na tentativa de eliminar o material fecal.

Do ponto de vista clínico, é importante que se faça distinção entre constipação intestinal verdadeira e aquela que se caracteriza por evacuações escassas, realizadas com esforço e seguidas pela sensação de exoneração incompleta. Geralmente as fezes são afiladas por causa da hipertonia esfincteriana e retal, podendo ser endurecidas nas primeiras porções e liquefeitas na parte final. Sempre se verifica atraso nas evacuações, mas, às vezes, poderá haver mais de um ato de defecação no dia. É a chamada falsa constipação ou coprorréxis que está presente nas enterecolopatias crônicas[18].

Por fim, o examinador não pode esquecer que, às vezes, a constipação intestinal nada mais é do que uma manifestação colateral de outras doenças, como a úlcera péptica duodenal e as colecistopatias crônicas.

Síndrome hemorrágica

O sangramento do tubo digestivo corresponde a um quadro clínico, de modo geral grave, que pode aparecer de modo súbito ou contínuo. A perda sanguínea poderá variar de intensidade e de apresentação clínica e dependerá, em parte, da sede da hemorragia. Costuma-se classificar a hemorragia digestiva quanto à intensidade e à etiologia. Em relação a esta última, inúmeras causas são responsáveis pelo sangramento, nas quais deve-se incluir o órgão de origem. Adquire muita importância o sangramento em decorrência de varizes esofágicas, úlceras pépticas, gastropatia por anti-inflamatórios não esteroides e a causada pela doença diverticular dos cólons[19].

É bom lembrar que as neoplasias localizadas nos diversos níveis do tubo digestivo também são causas de sangramento. Quanto à intensidade da hemorragia, é bom que o médico use alguns parâmetros simples para a avaliação clínica adequada e relacionada à gravidade dessa síndrome. Quase sempre se usa a análise do pulso radial e da pressão arterial sistólica, a contagem das hemácias, a dosagem de hemoglobina e a verificação do hematócrito.

Essa síndrome pode ser exteriorizada clinicamente pela hematêmese, pela melena e pela enterorragia. Não se deve esquecer que pequenos sangramentos apresentam-se sem sinais clínicos evidentes, mas a perda sanguínea contínua poderá causar astenia, fadiga, palpitação e até lipotímia.

Genericamente, considera-se enterorragia toda eliminação de sangue pela via anorretal, independentemente da quantidade, do aspecto e da cor do sangue. Entretanto, já se consagrou o conceito de que enterorragia significa eliminação de sangue por essa via em grande volume, formando toda a evacuação ou grande parte dela, podendo o sangue estar pouco ou nada modificado. O termo melena é usado para indicar modificação significativa do aspecto do sangue eliminado, o qual adquire coloração escura, semelhante a borra de café. Topograficamente, aceita-se que melena significa lesão do tubo digestivo proximal, ou seja, a montante da válvula ileocecal, reservando-se para enterorragia as alterações mais distais.

A enterorragia é um sinal que está presente na maior parte das doenças anorretocólicas e deve ser muito valorizada, pois indica sempre lesão da parede intestinal[20]. Comumente, quanto mais alta for a lesão, tanto mais modificado e mais misturado se apresentará o sangue com o material fecal. Quando o sangue se apresenta vermelho vivo, líquido e não misturado com as fezes, podendo ser eliminado em gotas ou expelido em jato, percebido às vezes apenas quando se procede à higiene anal ou pela presença de manchas no vestiário, deve-se concluir que a lesão originária desse sangramento tem sua localização na porção distal do reto, no canal anal ou no ânus. Se, além disso, o paciente queixar-se de dor à evacuação, há indícios de que a alteração orgânica localiza-se abaixo da linha pectínea.

As evacuações sanguinolentas acompanhadas de tenesmo, com presença de muco e pus, compõem um quadro sugestivo de alterações retais causadas por processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos.

Deve-se assinalar que, se a lesão sangrante estiver localizada no cólon esquerdo, mas permanecer por várias horas na luz intestinal, o material eliminado poderá ter características sugestivas de melena.

Diante de uma hemorragia maciça, que poderá inclusive levar o paciente a apresentar sinais de choque hipovolêmico, o material eliminado será exclusivamente constituído por sangue, desencadeando-se o reflexo da evacuação pelo acúmulo desse material na luz do intestino. O paciente informará que apresenta "diarreia de sangue" e, dependendo da idade, poderão ser levantadas as hipóteses diagnósticas de diverticulose, pólipos ou neoplasias malignas.

Síndrome hepática

Atualmente, adquirem relevância epidemiológica os pacientes com manifestações clínicas de alterações hepáticas e de suas repercussões em outros órgãos do aparelho digestivo. A icterícia, que pode ou não ser percebida de imediato pelo paciente, é um sinal de uma série de doenças do fígado e do sistema hematológico. Quando essas alterações localizam-se no fígado, vão desde as do sistema metabólico e da membrana celular até a morte dos hepatócitos. Clinicamente, a icterícia é demonstrada pela cor amarela das escleróticas, da mucosa sublingual e da pele. Também a cor esbranquiçada das fezes (acolia) e o escurecimento da urina (colúria) corroboram para a confirmação do quadro clínico.

Lesões ao nível do fígado que determinam elevação da bilirrubina também podem ocasionar substituição do parênquima hepático por tecido fibroso, a qual ocasiona obstáculo ao fluxo portal, o que gera hipertensão portal. Essa hipertensão provoca desvio do fluxo sanguíneo hepático e participa na formação da circulação colateral (varizes esofagianas e retais e ectasia de vasos na parede abdominal).

A síndrome hepática muitas vezes associa-se à síndrome hemorrágica em consequência de sangramento

digestivo alto, traduzido por hematêmese e melena. Tal sangramento é decorrente da ruptura de varizes esofagianas e/ou gastropatia hipertensiva. A hipertensão portal também colabora com o desencadeamento na presença de líquido na cavidade peritoneal (ascite). Esse sinal muitas vezes traz o paciente para ser atendido nos serviços terciários de saúde.

Associações de sinais e sintomas

As síndromes descritas anteriormente são as mais importantes e devem ser analisadas detidamente na história clínica do paciente. Entretanto, a associação dos sinais e dos sintomas é quase sempre uma constante.

No Brasil, principalmente nos serviços de urgência médica, ressalta-se por sua frequência o relato de constipação intestinal crônica, em pacientes com epidemiologia para tripanosomíase americana e que apresentam, na evolução desse sintoma, dor no abdome, distensão abdominal com parada de eliminação de gases, que pode ser acompanhada de vômitos. Esse quadro sugere o megacólon chagásico complicado por fecaloma ou volvo do sigmoide[21].

Nos indivíduos com idade superior a 50 anos, a presença de dor abdominal geralmente contínua e eventualmente em cólica, que se exacerba com evacuações e é influenciada pela postura, localizada no quadrante inferior esquerdo, acompanhada de constipação intestinal, alternada com diarreia mucossanguinolenta, impõe o diagnóstico de diverticulite do cólon, que poderá ser agravada por complicações, como obstrução intestinal e enterorragia.

Outra associação, que pode estar presente nos pacientes idosos, é a dor abdominal súbita, tipo cólica ou contínua, de localização periumbilical e com presença de enterorragia. Deve-se considerar a isquemia intestinal como primeira hipótese diagnóstica. Existem outras situações mais raras no Brasil, porém graves e de mau prognóstico. Entre essas, deve-se citar a distensão abdominal aguda que, acompanhada de dor difusa no abdome, de intensidade variável, sinais de irritação peritoneal e choque tóxico, em pacientes com retocolite ulcerativa inespecífica ou doença de Crohn, caracteriza o megacólon tóxico[22,23].

Sinais na região anorretal

Por sua importância na clínica diária, merecem ser ressaltados alguns sinais relacionados com alterações da região anorretal: tumoração, secreção e prurido na região anal.

No primeiro deles, o paciente relata ao examinador se o tumor é ou não redutível espontaneamente após a evacuação e se é permanente ou de aparecimento intermitente. No caso de ser permanente, interessa ainda saber se sua presença foi notada de modo repentino ou gradual. Entre as tumorações permanentes estão os abscessos anorretais de crescimento insidioso, geralmente acompanhados de calor, rubor e dor acentuada; os condilomas quase sempre são associados com secreção, prurido e ardor, e as neoplasias malignas do canal anal e do ânus, que se ulceram precocemente e determinam dor intensa.

Ainda devem ser mencionados os plicomas, isto é, pregas perianais hipertrofiadas e fibrosadas que podem ser provenientes de processos inflamatórios locais ou de trombose de processo hemorroidário localizado abaixo da linha pectínea. De maneira geral, os plicomas não apresentam sintomatologia a não ser uma sensação de desconforto por sua presença.

A tumoração de aparecimento repentino, quase sempre notada ao esforço, é representada pela trombose hemorroidária. O prolapso da mucosa retal, alguns processos hemorroidários, as papilas hipertrofiadas e também lesões polipoides pediculadas fazem parte dos tumores intermitentes e quase sempre são redutíveis.

A secreção anal é uma queixa frequente e pode ser acompanhada de prurido e ardência. Quando contínua, quase sempre se associa com lesões cutâneas (como no caso de dermatoses), prolapso da mucosa retal, ulcerações da região anal e incontinência esfincteriana. A secreção intermitente, de aspecto purulento, é própria das fístulas anorretais de origem inflamatória. No caso de surgir secreção anormal nas fezes, com perfeita continência anal, deve-se suspeitar de tumor viloso do reto.

O prurido anal, ou seja, a sensação especial que induz no paciente o desejo de se coçar, deve-se ao estímulo das terminações nervosas da pele. Quando se consegue determinar as causas desencadeantes do prurido, como dermatoses e *diabetes mellitus*, é identificado como prurido secundário. Em muitas ocasiões, as causas são desconhecidas e o prurido é considerado essencial ou criptogenético. Esse sintoma pode se constituir um complexo problema proctológico. Vários fatores podem ser relacionados como causa do prurido ou apresentam-se como perpetuadores. Geralmente, estão implicados: higiene local inadequada, suor excessivo na região anal, processo hemorroidário, fístulas, condilomas, parasitos, reações alérgicas e fatores emocionais.

Uma queixa frequente que pode ser motivo da consulta é o aumento da passagem de gás pelo ânus, situação geralmente constrangedora para o paciente. A eliminação de gases do aparelho digestivo pela via anorretal denomina-se flatos, enquanto flatulência é o excesso dessa eliminação. O gás presente no intestino grosso pode ser em decorrência da deglutição de ar, da produção intraluminar ou da difusão através da parede intestinal.

Ele é composto principalmente por O_2, N_2, CO_2, H_2 e CH_4. Por meio de cromatografia gasosa do material eliminado, pode-se determinar se a flatulência é causada por excesso do ar deglutido ou pela produção de gás intraluminar[24]. Como CO_2, H_2 e CH_4 estão presentes em quantidades desprezíveis na atmosfera, sua ocorrência não é significativa no ar deglutido, e a detecção desses gases na análise dos flatos indica sua origem intestinal. A presença de grande quantidade de H_2 e CO_2 no gás eliminado é consequência da fermentação de alimentos ou da presença de carboidratos não absorvíveis no cólon; a demonstração de flatos com essa composição indica que se deve investigar má absorção de carboidratos, verificando-se inclusive a possível deficiência de lactase.

Após a ingestão de frutas e vegetais contendo carboidratos não absorvíveis, pode também haver essa compo-

sição dos gases intestinais. Se o ar deglutido for a maior fonte de flatulência, a análise dessa evidencia indica alta porcentagem de N_2, eventualidade em que fatores emocionais devem ser a causa explicativa do sintoma. Nos pacientes com neoplasia maligna do cólon e também na retocolite ulcerativa inespecífica, ocorre flatulência, e a produção em maior quantidade de metano tem sido relacionada à microflora anaeróbica.

Antecedentes pessoais e familiares

Neste item da entrevista, o médico deverá conhecer os hábitos e os vícios do paciente, atualmente esse conhecimento é de fundamental importância epidemiológica em algumas doenças do aparelho digestivo, como pancreatites crônicas, hepatites virais e alcoólica e úlcera gastroduodenal. Adquirem também valor epidemiológico as informações sobre o estado imunológico do paciente, considerando que a síndrome da imunodeficiência adquirida continua com alta prevalência no Brasil.

É interessante também anotar dentro deste item o tabagismo como fator desencadeante de possíveis doenças digestivas e sua associação com álcool, pois há evidências de que a citada associação tem valor preditivo positivo para alguns tipos de câncer do tubo digestivo.

É preciso lembrar que em algumas áreas geográficas há elevada frequência de verminoses. Dependendo da procedência do paciente, devem ser investigados seu contato com águas contaminadas por *S. mansoni* e o possível contágio com triatomídeos transmissores da doença de Chagas.

Ainda sobre os antecedentes pessoais, observar se o paciente apresenta união estável e, em caso positivo, conhecer a saúde do cônjuge, o número de filhos e suas idades e eventuais situações mórbidas, bem como adaptação no ambiente familiar. Também devem ser descritas as condições de vida do paciente, incluindo sua moradia, o nível de escolaridade, sua profissão e os ganhos financeiros. Em relação à profissão, aprofundar-se sobre sua ocupação atual e anterior, inclusive procurando informações sobre eventuais riscos à saúde proporcionados pelo ambiente de trabalho.

A saúde dos pais e dos irmãos deve ser analisada, e as possíveis doenças familiares, cuidadosamente anotadas. Adquire grande importância o conhecimento de doenças familiares com características genéticas. Isso tem grande valor em medicina preventiva, considerando-se a descoberta de alguns genes relacionados às doenças do aparelho digestivo, por exemplo, tumores do intestino grosso.

Interrogatório sistemático dos diversos aparelhos

Neste item, o médico deverá conhecer objetivamente possíveis sintomas relacionados aos diversos sistemas do organismo, mormente aqueles que podem ter relação com as doenças do aparelho digestivo. Especial atenção deve ser dada ao interrogatório de sintomatologia vinculada ao tubo digestivo, ao fígado e ao pâncreas. O médico repassará possíveis queixas já relatadas pelo paciente, assim como descreverá a história alimentar detalhadamente. Solicitará também informações sobre náuseas, vômitos, sangramento digestivo, disfagia, alterações do hábito intestinal, uso crônico de medicamentos e presença de icterícia e hemorroidas.

Ainda com relação ao interrogatório dos diversos aparelhos, o estado emocional do paciente, o qual já foi analisado desde o ingresso do paciente no ambiente de atendimento, será cuidadosamente investigado considerando seu valor desencadeante de sintomatologia digestiva, bem como acompanhante frequente de quadros mórbidos estabelecidos. É muito comum ocorrer alterações do humor (ansiedade e depressão) nos pacientes gastroenterológicos, por isso o examinador terá de apresentar um mínimo de formação em psicologia médica para perceber com clareza esses estados.

Exame físico

O paciente será examinado em seu estado geral e, posteriormente, por cada aparelho. Aos dados vitais, de modo geral já anotados, juntar-se-á a análise das mucosas, dos gânglios linfáticos, da presença de edemas, das alterações dos fâneros e da pele. Na suspeita de doenças do fígado, dar especial atenção à presença de ginecomastia no gênero masculino, hálito e palma hepáticos e aranhas vasculares. Essa análise servirá não somente para possível ajuda no diagnóstico, mas será de grande importância para aproximação do médico com o paciente e, assim, proporciona tranquilidade na realização do exame físico. A sequência a ser obedecida no exame do abdome, em paciente gastroenterológico, é a clássica, ou seja, inspeção, palpação, percussão e ausculta.

Inspeção

Na inspeção, pode ser observada a presença de distensão, assimetria e elevações abdominais. Nessa fase, os movimentos respiratórios contribuem para o desencadeamento de eventuais sintomas dolorosos, bem como para evidenciar hepatomegalia, abaulamento na altura da vesícula biliar e eventualmente cistos pancreáticos.

Não deve ser desprezada a observação de alterações da pele do abdome, assim como dilatação das veias abdominais, as quais poderão sugerir quadro de hipertensão portal. Classicamente, descreve-se uma mancha de coloração azul ou amarela ao redor da cicatriz umbilical que sugere hemorragia intra ou retroperitoneal, como pode acontecer na pancreatite aguda ou na ruptura de prenhez ectópica.

As estrias são muito frequentes nas mulheres multíparas ou em estado de gravidez; muito raramente também são encontradas no homem, mormente quando houve aumento rápido de volume abdominal. Em relação a esse aumento, sua presença pode denotar obesidade, as-

cite, tumor ou distensão gastrintestinal. Muitas vezes apenas a inspeção colabora para sugerir a causa responsável pelo aumento abdominal. A obesidade apresenta-se, quase sempre, sob a forma de dobras de gordura na região dos flancos ou na região suprapúbica. Nesse caso sempre deve ser verificado o índice de massa corpórea (IMC).

No caso de ascite, quando em quantidade moderada, o abdome torna-se achatado anteriormente e abaulado nos flancos; entretanto, quando a ascite é volumosa, o abdome é arredondado uniformemente. Na distensão gastrintestinal, que é difusa ou limitada, às vezes sugere a presença de massa ou o contorno de uma víscera abdominal. Os movimentos peristálticos intestinais raramente são observados. A presença de vômitos e dor abdominal em cólica, que se associam à distensão abdominal e ao aumento do peristaltismo (nesse caso percebido pela ausculta), indica, quase sempre, quadros de obstrução intestinal.

Palpação

O próximo passo do exame físico deve ser a palpação abdominal, que é o procedimento mais importante e demanda do examinador experiência, prática e paciência. Uma de suas características é a confirmação dos achados da inspeção. Caso uma massa seja verificada à inspeção, à palpação ela poderá ser de consistência endurecida ou mole, de superfície lisa ou irregular, fixa ou móvel, com sensibilidade dolorosa ou não.

A posição mais adequada para a palpação abdominal é a de decúbito dorsal, exceto quando se quer verificar a presença de hérnias abdominais e na complementação da palpação do baço. O médico tentará assegurar ao paciente tranquilidade, que será fundamental para se evitar rigidez muscular, o que pode comprometer os achados da palpação abdominal. De modo geral, no início da palpação ela deve ser de leve intensidade, deslizando a mão superficialmente pelo abdome e, posteriormente, quando houver relaxamente adequado da musculatura, as manobras deverão ser aprofundadas.

A palpação abdominal tem especial interesse em verificar o tamanho, a consistência, a superfície e a sensibilidade do fígado, do baço e dos rins, podendo também analisar o útero e a bexiga. Em relação à análise do fígado, o examinador deve utilizar-se dos movimentos respiratórios para maior detalhamento, bem como, associar a percussão no nível da linha hemicravicular direita com o objetivo de determinar o tamanho do fígado ou a denominada hepatimetria. O aumento do fígado à palpação pode ser decorrência da congestão passiva crônica, da cirrose hepática, do tumor primário ou metastático, do abscesso ou das hepatopatias virais e da fibrose esquistossomótica.

A vesícula biliar, quando aumentada de tamanho, pode ser palpável e é importante verificar a associação ou não à icterícia, pois podem ter significações clínicas diferentes. Quando uma vesícula é palpada na presença de icterícia, geralmente há obstrução do colédoco por tumor maligno do pâncreas ou do esfincter de Oddi. Quando ela é palpada na ausência de icterícia, pode significar colecistite aguda, empiema vesicular ou até abscesso nessa região.

O baço no adulto, de tamanho normal, não é palpado nas manobras habituais; contudo, adquire tamanhos volumosos nas leucemias, na malária e na esquistossomose mansônica. O examinador dever medir o baço na sua maior extensão, indicando se essa medida foi em relação à fossa ilíaca esquerda ou à cicatriz umbilical, pois o tamanho desse órgão pode sugerir a doença causal.

As alças intestinais, como cólon sigmoide, ceco e cólons ascendente, descendente e transverso, deverão igualmente ser submetidas à exploração palpatória, lembrando que, em alguns casos, tumores malignos no intestino grosso podem ser suspeitados por essas manobras. A palpação do colón sigmoide tem importância também na suspeita de fecaloma, ocasionado por megacólon chagásico ou idiopático. Nesse caso, o examinador deverá verificar a presença da clássica compressão fecal.

Os rins são examinados de modo semelhante à palpação do fígado; contudo, pode-se utilizar a palpação bimanual, identificando-se, às vezes, hidronefrose ou tumor renal.

Nos pacientes emagrecidos, é relativamente fácil perceber no epigástrio, pela palpação, a pulsação normal da aorta. Quando essa pulsação estiver associada a uma massa, é provável que se trate de um aneurisma de aorta.

Durante a palpação, pode ser encontrado aumento da rigidez e da sensibilidade abdominais. Isso tem valor no julgamento da gravidade de algumas doenças intraperitoniais. Quando a rigidez abdominal se encontra de maneira difusa, de modo geral, significa que a cavidade peritoneal está comprometida em toda a sua extensão, como na oclusão aguda da artéria mesentérica e na peritonite generalizada. Essa rigidez também se torna intensa nos quadros clínicos determinados por perfurações agudas de vísceras abdominais, como nas úlceras pépticas, retocolite ulcerativa inespecífica e doença de Crohn. A rigidez também se verifica nos abscessos ovarianos, bem como em processos inflamatórios ocasionados pela apendicite aguda e pela diverticulite do intestino grosso. Em relação à apendicite aguda, é bom verificar vários sinais e sintomas os quais, às vezes, simulam esse quadro inflamatório. As características mais marcantes desse quadro clínico são: presença de náuseas, dor localizada no quadrante inferior direito e sensação urgente de evacuação, de modo geral, com incapacidade de fazê-la.

Algumas vezes, a rigidez tem características mais localizadas e com intensidade moderada. Nesses casos, pode se associar a cálculos ureterais altos e a ginecopatias; até mesmo pneumonia do pulmão direito poderá, às vezes, simular uma rigidez do quadrante inferior direito do abdome. O examinador, além da rigidez, deve sempre sugerir o grau, a extensão e o tipo da sensibilidade. Para tanto, ele deverá conhecer os mecanismos das sensibilidades direta e reflexa, as quais contribuirão em muito para o discernimento do comprometimento peritoneal (parietal ou visceral).

Se na inspeção foi observado abdome distendido, à palpação, poderá ser verificada a presença de uma onda líquida, que, associada à macicez migratória, indica possível ascite. O examinador deverá solicitar a contribuição do próprio paciente, ou de um assistente, para confirmar a presença dessa onda líquida, fazendo batimentos em um dos flancos que deverão ser observados imediatamente no flanco oposto.

Deve-se frisar que a palpação abdominal inclui o toque vaginal e, para que massas uterinas sejam melhor palpadas, uma das mãos do examinador deve ser amparada no baixo ventre e a outra com os dedos inseridos na vagina[15]. Outra manobra que deve ser associada à palpação abdominal é o exame do espaço supraclavicular esquerdo, pois, às vezes, revela um gânglio linfático aumentado de volume, o que pode indicar seu comprometimento por metástase de tumor maligno intra-abdominal. No exame do reto, que também faz parte do exame físico, verificam-se pontos de sensibilidade e possíveis massas peritoneais, além de contribuir para o estudo das regiões anal e perianal, bem como do esfíncter anal e da próstata no gênero masculino.

O exame proctológico clássico é constituído de inspeção e palpação das regiões anal, perianal, glútea e sacrococcígea, toque retal e endoscopia do canal anal, do reto e da parte do sigmoide. Ele deve fazer parte do exame físico de todos os pacientes com queixas sugestivas de distúrbios anorretocólicos, chegando mesmo a afirmar-se que ele deve ser realizado em toda suspeita de doença do tubo digestivo.

A inspeção e o toque retal são muito fáceis de serem realizados, e todo clínico deve inseri-los na rotina. O bom relacionamento do médico com o paciente durante a consulta facilitará muito a execução do exame; mesmo assim, o médico deve explicar detalhadamente a importância e as fases desse procedimento. Um auxiliar de enfermagem treinado contribui bastante para o sucesso do exame.

A posição do paciente nessa fase do exame será a de decúbito lateral esquerdo ou posição de Sims, a posição genupeitoral sobre mesa plana ou posição ginecológica. A posição de Sims para a inspeção e o toque retal é cômoda para o paciente e adequada para o examinador. O paciente permanece recoberto e com as regiões glúteas elevadas por uma almofada, dirigindo-se o foco iluminador para a região a ser examinada.

Na região sacrococcígea, podem ser observados depressões cicatriciais e abscessos causados por cisto pilonidal. Nas regiões glúteas, deve-se verificar a presença de escoriações, fístulas e lesões ulceradas nos casos de pacientes acamados por longo tempo. As fístulas são quase sempre localizadas na região perianal e podem ser inspecionadas com estiletes apropriados a fim de demarcar o seu trajeto.

As lesões verrucosas, tipo condiloma, precisam ser detalhadamente examinadas para definição de sua etiologia. Na região anal, deve-se atentar para processo hemorroidário, fissura anal, fístula, rágades, papilas hipertrofiadas, presença de sangue e secreção pelo ânus e lesão tumoral. Para análise mais precisa é importante que o examinador oriente o paciente para que realize o esforço da defecação, pois poderão ser vistos processos hemorroidários localizados acima da linha pectínea, pólipos pediculados, prolapso da mucosa retal e procidência do reto. Na verificação do tônus esfincteriano e de fissura anal, deve-se afastar suavemente o canal anal para fora, em direção à região glútea. A fissura geralmente localiza-se na parte dorsal do canal anal.

Para valorização adequada dos sinais encontrados e posterior descrição, deve-se tomar como referência o sentido horário e, sempre que possível, usar protocolo para o exame. Esse procedimento tem implicações práticas no acompanhamento terapêutico dos pacientes.

A etapa seguinte é a palpação das regiões estudadas, do canal anal e da ampola retal. Na maioria das vezes, associa-se a inspeção com a palpação das regiões visíveis. Essa parte do exame é realizada com dedeira ou luva de borracha ou de material plastificado. Deve-se proceder a uma palpação cuidadosa da região perianal, na qual pode ser notada a presença de tumor e dor local.

Nos casos em que as fístulas forem observadas à inspeção, deve-se palpar a região entre elas e o ânus, o que pode, eventualmente, definir o trajeto fistuloso. O toque anorretal, ou simplesmente toque retal, deve ser realizado com o dedo indicador lubrificado. Nesse momento, deve-se dar explicações desse procedimento ao paciente, informando-lhe que poderá desencadear-se o reflexo de evacuação durante o exame da ampola retal. O toque é realizado com o dedo em extensão e os outros sem flexão. No início da palpação do canal anal, verificam o tônus esfincteriano e a presença de área com maior consistência, por processo inflamatório ou tumoral.

Deve ser também avaliada a sensibilidade dolorosa. Se há dor intensa e suspeita de fissura, é recomendado que se retire o dedo indicador e passe sobre ele pomada anestésica, ao mesmo tempo em que se deposita também o anestésico tópico na região anal. Ao atingir o reto, o dedo indicador deve ser dirigido em todas as posições procurando-se examinar as estruturas adjacentes, como os músculos elevadores do ânus e o cóccix. O dedo deve deslizar suavemente sobre a mucosa do reto para verificar se ela está livre sobre a parede ou se há presença de massa tumoral.

No homem, a próstata deve ser palpada rotineiramente, bem como as vesículas seminais. Na mulher, identificar-se-á o corpo uterino e, se possível, o tamanho do útero e sua posição; nessa fase do exame poderá ser necessária a ajuda da palpação bimanual, colocando-se a mão esquerda sobre o hemiabdome inferior. Sempre que possível, devem-se palpar os fundos-de-saco retrouterino ou retrovesical, pois podem localizar-se nessas estruturas metástases de neoplasias malignas da cavidade abdominal, bem como tumorações do cólon sigmoide, uterinas e de seus anexos. Como norma, deve-se observar, à retirada do dedo indicador, a presença de fezes, sangue ou secreções eventualmente aderidas à dedeira ou à luva.

Percussão

A nota sonora à percussão do abdome é timpânica por causa da presença de ar deglutido através do tubo digestivo. Exceção a isso é a presença de macicez no hipocôndrio direito delimitando a área do fígado. Quando há ausência dessa macicez sobre o fígado, de modo geral, trata-se, quase sempre, de úlcera péptica perfurada.

Na presença de pequena ou moderada quantidade de líquido na cavidade peritoneal, verifica-se macicez nos flancos, pois os intestinos flutuam na posição de decúbito dorsal. Assim, a percussão é timpânica na superfície anterior do abdome e maciça nos flancos. Utiliza-se também, nesses casos, a busca da chamada macicez migratória, que é um sinal patognomônico de líquido livre na cavidade abdominal. Também uma área maciça pode ser encontrada sobre a ruptura de órgão sólido, como se verifica no trauma do baço.

Nas perfurações agudas do tubo digestivo, a nota de percussão torna-se hipertimpânica; ao contrário, nas obstruções do trato gastrintestinal, há apenas um ruído repetitivo determinado pelo acúmulo de ar deglutido.

Ausculta

Para os ruídos intestinais serem adequadamente interpretados exigem prática e conhecimento de suas causas. Inicialmente, deve-se compreender que, para que haja ruído, há necessidade da presença de líquido e ar na luz intestinal. Também, o movimento normal do intestino determina a produção de ruídos, que podem variar desde discretos roncos até zumbidos intensos.

As alterações mais expressivas dos ruídos intestinais podem alcançar dois extremos opostos. Sua ausência é encontrada nos processos inflamatórios e no íleo paralítico, após operações abdominais. A aceleração dos ruídos intestinais produz os chamados borborigmos, verificados, por exemplo, nas gastroenterocolites agudas e na obstrução mecânica. Nesse caso, os borborigmos associam-se à dor tipo cólica.

A ausculta abdominal adquire muito valor na diferenciação entre a peritonite generalizada e a obstrução intestinal. No primeiro caso, existe ausência dos ruídos intestinais, ao passo que na obstrução intestinal observam-se intensas ondas peristálticas.

Deve-se salientar que a ausculta do abdome também pode ser útil no diagnóstico de aneurisma abdominal; nesse caso, o examinador percebe ruído sistólico sobre a aorta. Também, a presença de atrito peritoneal no hipocôndrio direito indica provavelmente metástases hepáticas.

Realização do diagnóstico clínico

De posse da anamnese completa e do exame físico detalhado, de modo geral, após organização lógica de todos os achados, o médico pode emitir diagnóstico topográfico e, às vezes, sindrômico. Os outros diagnósticos (funcional, anatomopatológico e etiológico) quase sempre necessitam de colaboração de exames subsidiários. Em algumas doenças, mormente aquelas classificadas como funcionais, o clínico, baseado em sua experiência, pode realizar o diagnóstico definitivo sem solicitação de exames complementares. Entretanto, o acompanhamento do paciente é fundamental, pois eventualmente pode haver modificação dessa conduta ou até mudança de diagnóstico.

Exames subsidiários

Atualmente, estão à disposição da equipe de saúde inúmeros exames subsidiários, dos mais simples aos mais complexos, que podem ser utilizados no esclarecimento do diagnóstico do paciente gastroenterológico. Contudo, é de grande valor a indicação precisa desses exames, considerando que muitos deles têm elevado custo e alguns podem desencadear graves complicações.

A gastroenterologia talvez seja a especialidade em que a relação custo/benefício dos exames subsidiários gere sempre a necessidade de análise pormenorizada de seu valor. Por exemplo, pode-se citar a quantidade elevada de solicitação de exames de endoscopia digestiva alta cujo resultado apresenta laudo normal ou eventualmente demonstrando processo inflamatório gástrico extremamente frequente na população.

Há algumas décadas, foi proposto que o diagnóstico em gastroenterologia seria feito pela história clínica e pelo estudo radiológico. Nos dias atuais, é provável que alguns possam sugerir que esse diagnóstico fosse feito pela história clínica e pelo estudo endoscópico. Contudo, exames subsidiários (estudos radiológicos e endoscópicos) são muito valiosos para o diagnóstico do doente gastroenterológico, mas não substituem o exame físico detalhado. Para os menos avisados e com formação médica deficiente, às vezes é desprezada a entrevista clínica aprofundada em detrimento de solicitação de inúmeros exames subsidiários.

A ultrassonografia abdominal é um dos exames que, pela facilidade de realização, pela ausência de complicações e pelo fornecimento de dados esclarecedores da sintomatologia do paciente, tem contribuído de maneira evidente para o diagnóstico de grande parte das doenças digestivas[25]. É bom frisar que é um exame frequentemente utilizado por médicos nas enfermarias e nas salas de atendimento de pacientes externos. Isso significa que o método vem adquirindo praticamente a mesma utilidade que o estetoscópio fornece ao clínico geral, ao cardiologista e ao pneumologista. Sendo assim, a ultrassonografia passará em breve a fazer parte do exame físico, complementando elucidativamente a inspeção.

Em gastroenterologia, não deve ocorrer a solicitação rotineira de exames subsidiários. Para cada caso, deverá o examinador tomar decisão de sua solicitação, dependendo exclusivamente da sintomatologia apresentada pelo paciente.

Acompanhamento do paciente

Após a realização do diagnóstico provisório ou definitivo, o médico instituirá a terapêutica apropriada e proporá ao paciente nova consulta médica. Essa consulta servirá não somente para receber resultados de exames subsidiários quando solicitados, mas também para verificar resposta à terapêutica instituída. Em muitos casos, o retorno ao atendimento médico objetivará a obtenção de novos dados sobre a história do paciente para detalhamento do quadro clínico global e, eventualmente, até alteração do diagnóstico inicial.

Considerações finais

A abordagem do paciente em gastroenterologia sempre será realizada de maneira ampla, levando-se em consideração desde sua identificação, passando pela história clínica atual, seus antecedentes pessoais e familiares, pelo interrogatório dos demais sistemas e órgãos e pelo exame físico detalhado.

Na história clínica atual, as principais síndromes relacionadas às doenças digestivas (dolorosa, disfágica, hemorrágica, diarreica, da constipação intestinal e hepática) serão analisadas de maneira objetiva, procurando-se enquadrar os diversos sinais e sintomas na busca de diagnóstico, inicialmente topográfico e sindrômico.

Para a realização de diagnóstico mais completo, muitas vezes necessita-se de exames subsidiários que devem ser solicitados com critérios. Os exames bastante elucidativos nas doenças digestivas são a endoscopia digestiva e a ultrassonografia abdominal. De posse da história clínica, do exame físico e, eventualmente, dos exames subsidiários, é possível, na maioria das vezes, avançar na confecção do diagnóstico, o que contribuirá para a instituição de terapêutica adequada. O paciente em gastroenterologia, de modo geral, terá acompanhamento médico por período de tempo necessário para confirmação definitiva do seu diagnóstico e da verificação da resposta terapêutica.

Recentemente a Organização Mundial de Gastroenterologia (OMGE) propos um escalonamento da atenção médica relacionada à sintomatologia mais comum dos pacientes. Sugere que o própio paciente poderia tomar algumas medidas visando à resolução de sua sintomatologia; posteriormente, caso não obtivesse sucesso com medidas caseiras, deveria tentar suporte em um professional de saúde, como por exemplo, um farmacêutico. Caso mantivesse sua sintomatologia, poderia e deveria ser incluido num Sistema Hierarquizado de Saúde. Tal proposta surge para tentar organizar um Sistema Sanitário deficiente; entretanto haveria a necessidade de sério treinamento da população e mudança profunda nas aspirações dos profissionais da saúde[26].

Apesar de se considerar que a semiologia clássica faz parte da formação do médico, é imperioso atentar para novas ferramentas atualmente disponíveis e que poderão modificar a abordagem dos pacientes.

Referências bibliográficas

1. Manning RT. Feitura do diagnóstico. In: Delp MH, Manning RT. Major: Propedêutica médica. São Paulo: Atheneu; 1969. p.33-43.
2. Wen CL, Silveira PS, Azevedo RS, Bohm GM. Internet discussion lists as an educational tool. J Telemed Telecare. 2000;6:302-4.
3. Kuchenbecker J, Dick HB, Schmitz K. Use of internet technologies for data acquisition in large clinical trials. Telemed. J. e-Health. 2001;7:73-6.
4. Hersh W. The telemedicine curriculum. J Telemed Telecare. 2003;9:353-4.
5. Kavamoto CA, Wen CL, Battistella LR, Bohm GM. A Brazilian model of distance education in physical medicine and rehabilitation based on videoconferencing and Internet learning. J Telemed Telecare. 2005;11(Suppl 1):80-2.
6. Galizzi J. Introdução ao estudo do paciente em gastroenterologia. In: Dani R, Castro LP. Gastroenterologia clínica. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p.1-6.
7. Vilardell F, Colell C. Costos y opciones em la asistencia gastroenterológica terciária. Rev Esp Enf Ap Digest. 1985;67:177-9.
8. Vilardell F. Aportaciones de la tecnología educacional a la formación del gastroenterólogo. Rev Esp Enf Ap Digest. 1980;57(Supl 4):12-8.
9. Marshal BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of pacients with gastrits and peptic ulceration. Lancet. 1984;1:1311-5.
10. Consenso Brasileiro em Doenças de Chagas. Rev Soc Bras de Med Trop. 2005;38(Supl III):6-29.
11. Delp MH. Estudo do paciente. In: Delp MH, Manning RT. Major: Propedêutica médica. São Paulo: Atheneu; 1969. p.15-32.
12. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130:1480-91.
13. Bettarello A. Quadros sindrômicos das doenças do aparelho digestivo. In: Prado J. Manual de gastroenterologia. São Paulo: Roca; 1993. p.9-38.
14. Bettarello A. Exame clínico em gastroenterologia. In: Prado J. Manual de gastroenterologia. São Paulo: Roca; 1993. p.1-8.
15. Zeitune JMR. Intestino grosso. Estudo do paciente. In: Dani R, Castro LP. Gastroenterologia clínica. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p.879-93.
16. Shiller LR, Sellin JH. Diarrhea. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8.ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p.159-86.
17. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. N Engl J Med. 2003;349:1360-8.
18. Pontes JF, Campos JVM. Manual de gastroenterologia atual. Do diagnóstico ao tratamento. São Paulo: Farmasa; 1993.
19. Fallah MA, Prokash C, Edmundowicz S. Acute gastrointestinal bleeding. Med Clin North Am. 2000;84:1183-208.
20. DeMarkles MP, Murphy JR. Acute lower gastrointestinal bleeding. Med Clin North Am. 1993;77:1085-100.
21. Rezende JM, Moreira H. Forma digestiva da doença de Chagas. In: Castro LP, Coelho LGV. Gastroenterologia. Rio de Janeiro: Medsi; 2004. p.325-92.
22. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterol Clin North Am. 1995;24:475-507.
23. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. Gastroenterology. 1998;115:182-205.
24. Ohge H, Levitt MD. Intestinal gas. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8.ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p.187-97.
25. Silva RAP, Martins FP, Reis OLL. Ultra-sonografia. In: Castro LP, Coelho LGV. Gastroenterologia. Rio de Janeiro: Medsi; 2004. p.2523-614.
26. Hunt R, Quigley E, Abbas Z, Eliakim A, Emmanuel A, Goh KL, et al. Coping with common GI symptoms in the community: A global perspective on heartburn, constipation, bloating, and abdominal pain/discomfort. Disponível em: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2013_FINAL_Common%20GI%20Symptoms%20_long.pdf. (Acessado em 13 out 2014.)

Investigação Laboratorial em Gastroenterologia

3

Rejane Mattar

SUMÁRIO

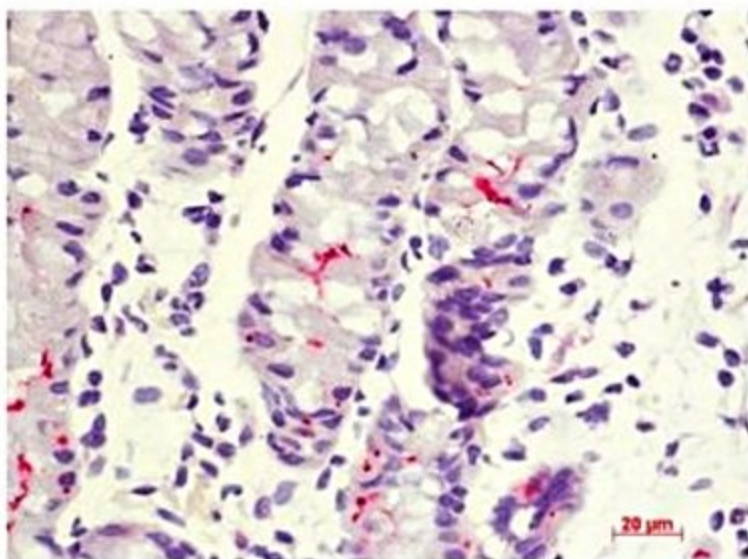
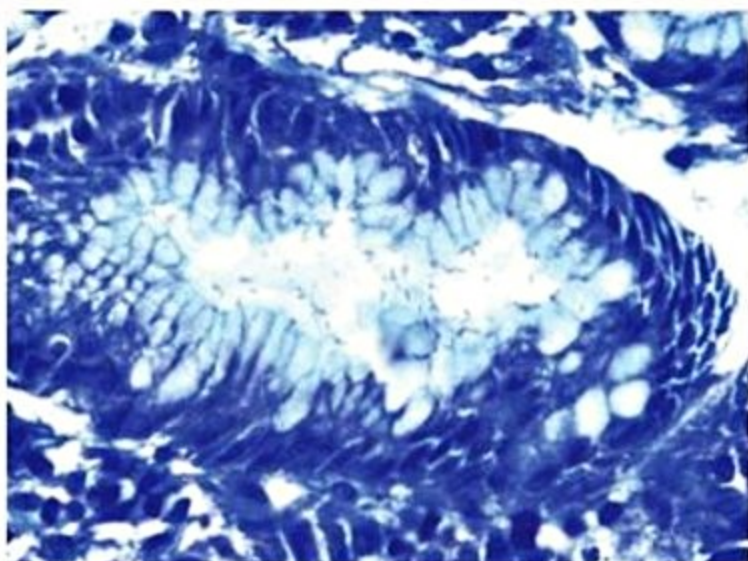
Introdução

A patologia clínica especializada na investigação das afecções gastroenterológicas, tendo como ferramenta os testes respiratórios e a biologia molecular, oferece, atualmente, exames menos invasivos e mais confortáveis para o paciente. A descoberta do *Helicobacter pylori* e seu papel etiológico na gastrite e na úlcera péptica provocaram o desuso de exames, como a acidimetria gástrica com estímulo pela pentagastrina e teste de Hollander para avaliação após vagotomia seletiva. Neste capítulo, abordaremos os exames disponíveis na prática clínica para avaliação diagnóstica gastrintestinal e pancreática.

Infecção pelo *Helicobacter pylori*

Em 1983, Warren e Marshall (ganhadores do Prêmio Nobel de Medicina em 2005 por tal descoberta) revolucionaram a gastroenterologia com a demonstração de bacilos curvos não identificados na gastrite crônica ativa, aderidos às células epiteliais, e protegidos pelo muco[1] (Figuras 1 e 2). Posteriormente, foi comprovado o papel etiológico desses bacilos na gastrite, na úlcera péptica e no câncer gástrico[2].

A partir de culturas de biópsias de antro, empregando técnicas para isolamento de *Campylobacter*, cresceram colônias transparentes no ágar chocolate. As bactérias eram bacilos Gram-negativos curvos ou espiralados que não se encaixavam em nenhuma espécie conhecida, morfológica ou bioquimicamente[1]. Foi chamado de *Campylobacter pyloridis*[3], mais tarde corrigido para *Campylobacter pylori*[4].

A comparação de sequência de rRNA 16S de *Campylobacter pylori* com cinco espécies representativas de *Campylobacter* mostrou que a distância entre *Campylobacter pylori* e outras espécies de *Campylobacter* era suficiente para exclui-lo do gênero *Campylobacter*. Em 1989, foi criado o gênero *Helicobacter* com duas espécies descritas, *Helicobacter mustelae*, que coloniza o estômago do furão (*Mustela putoris*), e *Helicobacter pylori*, que coloniza o estômago dos seres humanos[5,6]. O estômago do

■ **Figura 1.** *Helicobacter pylori* aderido ao epitélio gástrico. Técnica imunohistoquímica/fosfatase alcalina com anticorpo policlonal de coelho Dako B0471 corado pelo cromógeno vermelho permanente, e contracoloração pela hematoxilina, aumento de 40x. (Cortesia do arquivo de Thales F. de Brito, Instituto de Medicina Tropical.)

■ **Figura 2.** *H. pylori* corado por Giemsa em biópsia gástrica, gentilmente cedido por Christina Shiang, Serviço de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

furão se assemelha, anatômica e fisiologicamente, com o estômago dos seres humanos, apresentando gastrite e úlcera gástrica, o que o torna um excelente modelo animal para estudar *Helicobacter*[7].

As espécies de *Helicobacter* que colonizam o estômago têm como característica a produção de urease[8], marcadora importante para o diagnóstico de infecção pelo *H. pylori*.

Teste respiratório com ^{13}C-ureia para *H. pylori*

O teste respiratório com ^{13}C-ureia tem como fundamento a ingestão de ureia marcada (Figura 3). Se o *H. pylori* estiver presente no estômago, produz urease, quebrando a ureia em amônia e bicarbonato. O bicarbonato entra na corrente sanguínea e é expirado sob forma de CO_2 marcado. É um método não invasivo específico para bactérias produtoras de urease, e quando a ^{13}C-ureia é apresentada em cápsula, o teste não sofre influência das bactérias presentes na orofaringe[9].

Indicações

Esse teste é considerado padrão-ouro para diagnosticar infecção pelo *H. pylori* inicial ou para controlar a erradicação[10]. A sensibilidade varia de 95[10] a 100%[9], e a especificidade é de 100%[9]. No Quadro 1, estão descritas as indicações bem estabelecidas para diagnóstico e tratamento de infecção pelo *H. pylori*[10-12].

A estratégia teste e trate para infecção pelo *H. pylori* está indicada para pacientes com menos de 35 anos de idade sem sinais de alarme: sangramento, anemia, saciedade precoce, perda de peso inexplicável, disfagia progressiva, odinofagia, vômitos recorrentes, história familiar de câncer do trato gastrintestinal ou história de malignidade prévia esofagogástrica. Na Europa, esta idade limite é de 50 anos[12]. No Brasil não está indicado rastrear *H. pylori* e erradicar na população para prevenir o câncer gástrico[10]. A estratégia teste e trate também está indicada para pacientes em uso prolongado de inibidores de bomba protônica, porque a presença de infecção por *H. pylori* nesta condição acelera o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas[12].

■ **Figura 3.** O paciente sopra em um dos lados da bolsa aluminizada o tempo basal em jejum, toma uma cápsula de 50 mg de ^{13}C-ureia (Euriso-top®, France), manipulada pela Divisão de Farmácia do Hospital das Clínicas da FMUSP com um copo de suco de laranja (pH = 3), aguarda 20 minutos sentado e depois sopra novamente no outro lado da bolsa. O pH ácido do suco de laranja estimula a produção de urease pelo *H. pylori*. O aparelho Iris Doc (Wagner Analysen, Alemanha) é um analisador de infravermelho que distingue o ^{12}C do ^{13}C nos tempos 0 (basal) e após 20 minutos, a diferença entre uma leitura e outra (DOB, delta sobre o valor basal) de ≥ 4% é indicativo de teste positivo[9].

Quadro 1. Indicações para diagnóstico e tratamento de infecção pelo *H. pylori*

Indicações bem estabelecidas
- Doença ulcerosa péptica ativa, gástrica ou duodenal
- História prévia confirmada de úlcera péptica sem tratamento de erradicação de *H. pylori*
- Linfoma MALT de baixo grau gástrico
- Após ressecção de câncer gástrico
- Dispepsia
- Benéfico antes de iniciar tratamento com anti-inflamatórios não esteroides
- Aconselhável nos usuários de aspirina e anti-inflamatórios não esteroides
- Pacientes com úlcera em uso de anti-inflamatórios não esteroides, mas o inibidor de bomba de prótons precisa ser continuado
- Usuários de aspirina com história de úlcera gastroduodenal
- Gastrite crônica atrófica, gastrite predominante no corpo, pangastrite severa ou metaplasia intestinal
- Parentes de primeiro grau de pacientes com câncer gástrico

Doenças extradigestivas
- Púrpura trombocitopênica idiopática
- Anemia ferropriva
- Deficiência de vitamina B12

Figura 4. Testes de sorologia para *H. pylori* por imunoensaio não enzimático pelo método de imunocromatografia. A membrana foi pré-marcada com antígenos de *H. pylori*-conjugado a ouro coloidal na área teste e anticorpo na área controle. Durante o teste, a amostra do paciente reage com um conjugado de cor dentro do dispositivo do teste, a mistura se move na membrana cromatograficamente por capilaridade. Caso positivo e caso negativo.

Preparo e interferentes

Deve-se adotar jejum de pelo menos cinco horas. O mais importante é suspender os inibidores de bomba de próton por pelo menos quinze dias antes da realização do exame, e antibióticos por um mês para evitar os falso-negativos. Para controle de erradicação, o ideal é realizar o teste após no mínimo um mês do término do tratamento[9,10].

Sorologia para *H. pylori*

A pesquisa de anticorpo IgG anti-*H. pylori* está indicada para pacientes que nunca fizeram tratamento para erradicação dessa bactéria e nos estudos de prevalência. O ensaio não sofre interferência de antibióticos ou inibidores de secreção ácida e pode ser realizado por teste imunoenzimático ou por teste rápido (Figura 4). Entretanto, não tem indicação para controle pós-tratamento por causa da demora na queda do anticorpo após a erradicação; a sensibilidade do teste é de 60 a 90%, e a especificidade é maior que 90%[10].

Teste da urease CLO (*Campylobacter-like organism*)

O teste rápido da urease (CLO) baseia-se na hidrólise da ureia pela urease, resultando em amônia e bicarbonato, alcalinizando o meio. O vermelho fenol é utilizado como indicador de pH, que no meio ácido fica amarelo e no meio alcalino, rosa carmim. Após mergulhar a biópsia gástrica no tubo, a leitura é realizada em até 24 horas[13]: cor amarela indica resultado negativo; cor rosa, positivo (Figura 5)[14]. É utilizado na sala de endoscopia digestiva alta e sofre interferência dos inibidores de bomba protônica e de uso recente de antibiótico, podendo ocorrer falso-negativo. Tem sensibilidade superior a 90% e especificidade de 100%[13]. O custo do exame, excetuando a realização da endoscopia, é baixo.

Figura 5. Dois tubos de teste da urease, o cor-de-rosa é positivo, o amarelo é negativo. A solução é preparada conforme técnica previamente descrita[14].

Pesquisa de antígeno de *H. pylori* nas fezes

Identifica antígeno de *H. pylori* nas fezes por ensaio imunoenzimático, empregando anticorpo policlonal ou monoclonal anti-*H. pylori*. Pode ser usado para diagnosticar infecção e para controle de erradicação do *H. pylori*[10,11]. À semelhança do teste respiratório com ureia marcada, também sofre interferência pelo uso de antibióticos e inibidores de bomba protônica. A sensibilidade e a especificidade são de 88%[15].

Genotipagem da cepa de *H. pylori*

A genotipagem de cepas de *H. pylori* por técnica de biologia molecular, empregando a biópsia gástrica mergulhada no CLOteste, possibilitou o estudo com identificação de fatores de risco para a úlcera péptica. A presença de genes da ilha de patogenicidade *cag*, como *cag*T, *cag*M, *cag*A e região esquerda da ilha, indicou risco de úlcera péptica de 27 vezes, oito vezes e quatro vezes, respectivamente, em estudo prévio nas cepas brasileiras[16]. No câncer gástrico, a presença de *tnp*A e da região esquerda da ilha de patogenicidade *cag* aumentaram o risco em 6,66 e 10,71 vezes, respectivamente[17]. A decisão de erradicar ou não o *H. pylori* não deve se basear em resultados obtidos a partir da genotipagem da cepa[11].

Considerações complementares

Para o diagnóstico de infecção pelo *H. pylori*, conforme mostra a Figura 6, o melhor exame que retrata a condição atual do paciente é o teste respiratório com ureia marcada; a sensibilidade e a especificidade são altas, caso o preparo tenha sido adequado. A sorologia para *H. pylori* é o método mais simples e de menor custo, porém apresenta a desvantagem de o paciente já ter erradicado a bactéria, mas persistir com cicatriz sorológica. O CLOteste é usado na sala de endoscopia, podendo servir para exame de biologia molecular, com a finalidade de diagnosticar a presença do *H. pylori* por reação de polimerização em cadeia (PCR), ou para genotipagem da virulência da cepa.

Hipolactasia primária do adulto, má digestão de lactose e intolerância à lactose

A hipolactasia do adulto é caracterizada pela diminuição fisiológica da atividade da enzima lactase na parede intestinal após o desmame. Nas crianças a atividade de enzima lactase é máxima ao nascimento, após dos 2 aos 12 anos de idade aparecem dois grupos de indivíduos, aqueles que por toda a vida vão manter os níveis de enzima lactase do nascimento (lactasia persistente) e outro grupo que vai apresentar declínio fisiológico (hipolactasia). Essa diminuição é determinada geneticamente, e uma mutação ocorreu para que fizesse parte da humanidade tolerar o leite. A diminuição da atividade de enzima lactase na parede intestinal provoca má digestão de lactose. A lactose é um dissacarídeo e a lactase a hidroliza em glicose e galactose, esses monossacarídeos são absorvidos. A glicose entra para o *pool* das glicoses e a galactose é metabolizada no fígado em glicose[18].

Figura 6. Métodos para diagnosticar infecção pelo *H. pylori.*

Quando os indivíduos que têm a hipolactasia ingerem lactose que pode estar presente não apenas no leite, mas em outros alimentos, podem apresentar sintomas. Ter sintomas é o que caracteriza a intolerância à lactose, porque ter hipolactasia e má digestão de lactose não necessariamente implica em ter sintomas de intolerância, isso depende da quantidade de lactose ingerida, da atividade de enzima lactase presente no intestino apesar do declínio, da atividade da flora intestinal em hidrolizar a lactose não absorvida, e da percepção visceral[18].

A intolerância à lactose também pode ser secundária quando o paciente tem doença celíaca não controlada por dieta, giardíase, enterite infecciosa ou doença de Crohn. Nesses casos, mesmo apresentando genótipo de lactasia persistente, o paciente terá sintomas de intolerância à lactose[18].

Os sintomas de intolerância são inespecíficos e se sobrepõem aos da síndrome do intestino irritável, caracterizam-se por borborigmos, cólicas abdominais, flatulência, distensão e diarreia que se devem à ação das bactérias colônicas sobre a lactose não digerida, fermentando-a em ácidos graxos de cadeia curta, hidrogênio, dióxido de carbono, metano e traços de outros gases. O hidrogênio é absorvido pela mucosa e expirado pelo pulmão ou é consumido por outras bactérias para reduzir dióxido de carbono em metano, ou acetato, e reduzir sulfatos para sulfetos. A produção de H_2 pelas bactérias, absorção pela mucosa e expiração pelo pulmão permitiram a implantação de exame respiratório para diagnóstico de intolerância a lactose: pelo hidrogênio expirado[18].

Exame genético para diagnosticar hipolactasia primária

O gene (*LCT*) que codifica a enzima lactase tem 49,3 kb de tamanho e está localizado no braço longo (q) do cromossomo 2, na posição 21. Tem 17 exons e é traduzido em 6 kb de transcrito (NCBI sequência referência NG_008104.1). Análise das sequências que são codificadas e a do promotor do gene da lactase eram idênticas em indivíduos com hipolactasia e naqueles com lactasia persistente. Portanto, a diferença entre os dois grupos não estava no gene que codifica a enzima lactase[18]. Apesar de diversos estudos dos fatores de transcrição que

atuam no nível do promotor do gene da lactase, estimulando (Cdx2, GATA-4, GATA-5, GATA-6, e HNF1) ou inibindo (PDX-1), até o momento não se sabe qual o mecanismo responsável pelo declínio fisiológico do gene da lactase após o desmame[18].

Recentemente, Enattah et al.[19], por causa do desequilíbrio de ligação e análise de haplótipo de nove famílias finlandesas, detectaram polimorfismo *LCT*-13910C > T a 14 kb acima do lócus *LCT* (gene que codifica a enzima lactase) com associação completa à persistência e não persistência da lactase em 236 indivíduos de quatro diferentes populações. No Brasil, estudos posteriores confirmaram a associação desse polimorfismo com a hipolactasia, quando o genótipo é *LCT*-13910CC e lactasia persistente *LCT*-13910CT e *LCT*-13910TT[20-22]. É importante ficar atento ao fato de que este polimorfismo não é no gene que codifica a enzima lactase, ele está localizado no intron 13 (região do gene que não é codificada) de outro gene, o *MCM6*[19]. O papel que o gene *MCM6* tem nos vertebrados é desconhecido, mas parece estar envolvido no controle da replicação de DNA durante o ciclo celular[18].

Um estudo de validação do exame genético do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP, empregando o teste do hidrogênio expirado como padrão, mostrou 100% de sensibilidade e 96% de especificidade numa população sintomática (Quadro 2)[22]. O resultado final é interpretado da seguinte maneira:

- Genótipo CC (banda única de 201 bp): hipolactasia primária.
- Genótipo CT (bandas de 201 e 177 bp): lactasia persistente.
- Genótipo TT (banda única de 177 bp): lactasia persistente.

O exame genético apresenta como vantagens dispensa de preparo, baixo custo, coleta rápida; entretanto, embora o paciente tenha genótipo CC de hipolactasia primária, poderá apresentar sintomas apenas na idade adulta.

Outro polimorfismo (*LCT*-22018G>A) presente no intron 9 do gene *MCM6* a 22,018kb do gene *LCT* mostrou associação forte com hipolactasia quando o genótipo era *LCT*-22018GG e lactasia persistente quando era *LCT*-22018GA ou *LCT*-22018AA, porém essa associação não foi completa[19]. Na China[23] e em descendentes de japoneses no Brasil[24] a lactasia persistente associou-se com o polimorfismo *LCT*-22018G>A, não com o polimorfismo *LCT*-13910C>T (também chamado de alelo europeu). Portano, se o paciente for asiático são realizados os dois polimorfismos: *LCT*-13910C>T e *LCT*-22018G>A.

Teste respiratório do hidrogênio para intolerância à lactose

O teste respiratório tem sido usado como padrão de referência para diagnosticar intolerância à lactose. A desvantagem dos testes de tolerância à lactose é o tempo do exame, de duas a três horas. O paciente intolerante apresenta sintomas durante o exame: flatulência, distensão e cólica abdominais. A diarreia pode ocorrer só no dia seguinte. Os sintomas coincidem com o aumento do hidrogênio expirado. Na prática clínica, atualmente este teste está sendo substituído pela detecção molecular de hipolactasia (Quadro 2).

Interferentes

O paciente não pode fazer uso de antibióticos por trinta dias antes do exame, a ausência de bactérias da flora intestinal provoca falso-negativo. O leite e os alimentos com leite ou lactose não devem ser consumidos por uma semana antes do exame, a fim de evitar que as bactérias colônicas fiquem saturadas de fermentar lactose ou que o pH intestinal se acidifique, diminuindo a ati-

Quadro 2. Exames para diagnosticar intolerância à lactose

Exames	Interferentes	Vantagens/indicações	Desvantagens
Hidrogênio expirado	Ausência da flora Dieta inadequada Tabagismo Exercícios	Diagnostica situação atual do paciente	3 horas de coleta Preparo Sintomas de intolerância
Exame genético	Não tem	Coleta rápida e única de sangue Indicações: ▪ Diarreia intensa ▪ Hidrogênio basal alto ▪ Diabéticos ▪ Preferência do paciente	Pode não corresponder à situação atual do paciente, no caso de crianças e adolescentes
Tolerância à lactose por curva glicêmica	Nem sempre o aumento da glicemia se correlacionou com a atividade de dissacaridase intestinal[25]	Pode ser realizado por qualquer laboratório de análises clínicas Técnica simples	Dose muito alta de lactose como desafio Sintomas durante o exame Três coletas de sangue em 1 hora de exame, pode ser traumático para as crianças e mães
Quick Test	Tamanho do fragmento intestinal (deve ser de 2 mm)	Durante endoscopia digestiva diagnóstica Resultado em 20 minutos	Necessita de endoscopia

vidade bacteriana no cólon, resultando em teste falso-negativo. O paciente não pode fumar no dia do exame, tampouco fazer exercícios no dia anterior, pois essas atividades aumentam o hidrogênio expirado[22] (vide a seção sobre teste de supercrescimento bacteriano para maiores detalhes do exame).

Teste de tolerância à lactose por curva glicêmica

O teste de tolerância à lactose ainda é amplamente empregado na prática clínica. Foi o primeiro método não invasivo descrito para diagnosticar intolerância à lactose. O paciente não precisa fazer dieta antes do exame, apenas jejum de 10 a 12 horas, é coletada glicemia basal, o paciente ingere 50 g de lactose (o correspondente a um litro de leite), e após 30 e 60 minutos são coletadas mais duas glicemias. Se a glicemia subir ≥ 20 mg/dL a mais do que a glicemia basal significa que a lactose foi digerida em glicose e galactose que foram absorvidos, indicando que o paciente digere a lactose. Caso o aumento na glicemia não atinja esse valor, é considerado má digestão de lactose. Se o paciente apresentar sintomas de intolerância durante o exame, ou nas 24 horas após a ingestão de lactose, caracteriza a intolerância à lactose (Quadro 2)[18]. O médico que solicitou o exame deve perguntar ao paciente se este apresentou sintomas durante o exame. Os laboratórios liberam apenas os resultados das glicemias com o valor de referência de ≥ 20 mg/dL, e o paciente acaba ficando na dúvida se é intolerante ou não. O teste de tolerância à lactose por curva glicêmica apresentou resultados discordantes quando comparado com atividade de dissacaridase intestinal. Tentaram melhorar o desempenho deste teste, administrando 300 mg/kg de peso de etanol antes do paciente ingerir a lactose. O etanol inibe a metabolização da galactose em glicose no fígado, dessa maneira era quantificada a glicose e a galactose. A quantificação da galactose com glicose melhorou o desempenho do teste de tolerância[25], porém na prática clínica se emprega apenas a curva glicêmica. Portanto, embora seja um teste simples pode ter falso-positivo e falso-negativo.

Atividade de dissacaridase em biópsia duodenal

O diagnóstico de má digestão de lactose inicialmente era realizado em biópsia jejunal, porém este método é considerado muito invasivo, pois necessita da enteroscopia para a obtenção da biópsia de jejuno. Esta técnica foi substituída pelo teste de tolerância à lactose por curva glicêmica. Porém, com o kit *Quick lactose intolerance test* disponível no Brasil, é possível realizar esse ensaio com dois fragmentos de biópsia da segunda porção do duodeno, obtida por endoscopia digestiva alta. A comparação dos resultados com este kit e o teste genético mostrou uma associação quase perfeita. O teste pode indicar erroneamente hipolactasia se os fragmentos intestinais forem muito pequenos, ou lactasia persistente se forem maiores que 2 mm cada. O ensaio é realizado na sala de endoscopia, as duas biópsias são colocadas no poço da placa teste, é dispensado o reagente 1 e incubado por 15 minutos, depois os reagentes 2 e 3 e incubado por 5 minutos. A leitura final é uma reação de cor: se for azul intenso, lactasia persistente (normolactasia), se for azul claro, hipolactasia leve (Figura 7), se ficar incolor, hipolactasia severa. A vantagem é aproveitar uma endoscopia digestiva que o paciente teria indicação de realizar para investigação de outros sintomas, e ao mesmo tempo diagnosticar hipolactasia (Quadro 2)[21].

Considerações complementares

A investigação de intolerância à lactose está indicada para pacientes que referem flatulência, diarreia ocasional e distensão, conforme mostra a Figura 8. Nem sempre o paciente associa os sintomas à ingestão de leite, pelo fato de os sintomas serem flutuantes (se o pH intestinal está ácido, as bactérias diminuem a fermentação). O primeiro exame a ser solicitado é o genético, tem menor custo em relação ao respiratório e é mais confortável para o paciente. Caso seja diagnosticada hipolactasia primária, a conduta vai depender se os sintomas do paciente persistirem após dieta com restrição de lactose. O teste de supercrescimento bacteriano poderá complementar o diagnóstico.

Supercrescimento bacteriano

O número de espécies bacterianas que vivem em simbiose nos seres humanos excede o de células somá-

Figura 7. Hipolactasia leve do *Quick Test.*

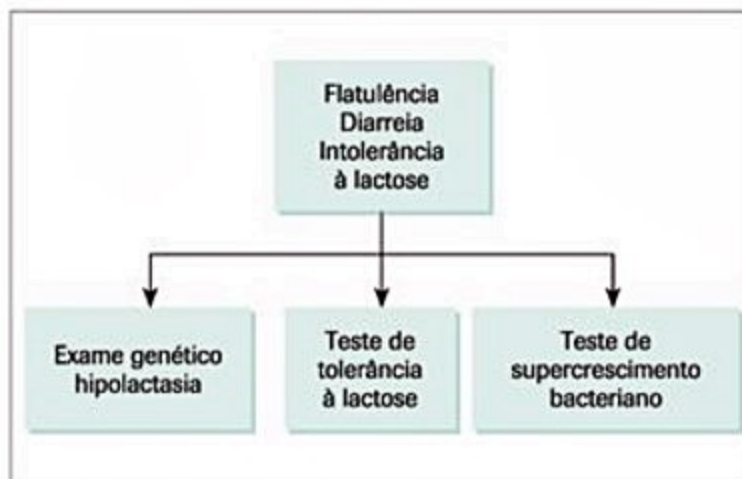



Figura 8. Investigação laboratorial para pacientes que apresentam clínica de intolerância à lactose.

ticas. A microbiota intestinal é constituída por vírus, parasitas, fungos e, principalmente, bactérias. No duodeno e no jejuno proximal encontra-se um pequeno número de bactérias (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, aeróbios Gram-positivos ou anaeróbios facultativos, coliformes podem estar transitoriamente presentes). A concentração de bactérias ao longo do trato gastrintestinal varia de 10^3 unidades formadoras de colônias (CFU)/mL no trato intestinal superior até 10^{14} CFU/mL no intestino grosso[26]. O maior problema relacionado com o supercrescimento é a falta de padronização em relação ao conceito, o valor de corte de concentração bacteriana no intestino delgado que caracterize supercrescimento bacteriano, e o método diagnóstico padrão-ouro para o diagnóstico. O valor de corte mais aceito é de concentração bacteriana $\geq 10^5$ a $\geq 10^6$ CFU/mL obtido de culturas de aspirado jejunal[26,27].

Os mecanismos que controlam o número e a composição da microbiota no trato gastrintestinal são: ácido no estômago que destrói as bactérias, as secreções biliares e pancreáticas que limitam o crescimento bacteriano no intestino delgado, o peristaltismo que reduz o crescimento bacteriano no lúmen intestinal, o muco intestinal que mantém a bactéria aderida, e a válvula ileocecal que impede a translocação bacteriana do intestino grosso para o íleo[26,27]. A Tabela 1 mostra as condições associadas com falhas nesses mecanismos, e a respectiva prevalência de supercrescimento bacteriano[26-28].

O paciente com supercrescimento bacteriano no intestino delgado refere sintomas muito semelhantes aos da intolerância à lactose[18] e síndrome do intestino irritável: flatulência, distensão, cólica e diarreia, mas diferente da intolerância à lactose, também refere emagrecimento ou parada no ganho de peso, sendo considerada síndrome de má absorção[26,27].

A cultura do aspirado jejunal, embora seja considerada método padrão-ouro, apresenta limitações por ser invasivo, necessitando de enteroscopia[28], o custo é alto, a reprodutibilidade é pequena, está sujeito à contaminação por bactérias da orofaringe, bactérias intestinais podem não ser viáveis para o cultivo, e as bactérias têm distribuição variável ao longo do intestino delgado. Portanto, o teste de supercrescimento bacteriano pelo hidrogênio expirado é o método simples e mais indicado para o diagnóstico[26,27].

Tabela 1. Prevalência de supercrescimento bacteriano nas doenças e após procedimentos

Doenças e procedimentos	Prevalência (%)
Doença celíaca	9-67
Esclerodermia	43-55
Doença de Crohn	25-88
Diabete melito	8-44
Hipotireoidismo	54
Colite ulcerativa	81
Dismotilidade gastrintestinal inespecífica	76
Síndrome da fadiga crônica	81
Pancreatite crônica	34-92
Uso de inibidores de secreção ácida	26-75
Insuficiência renal em fase terminal	36
Fibromialgia	93
Síndrome do intestino irritável	4-78
Síndromes de imunodeficiência	30-50
Cirrose	17-36
Obesidade	17-41
Rosácea	46
Nutrição parenteral	70
Distrofia muscular	65
Doença de Parkinson	54
Cirurgia abdominal	82
Vagotomia bilateral	93
Gastrectomia	63-78
Ressecção de válvula ileocecal	32
Reconstrução em Y-de-Roux	86
Cirurgia de Fobi e Capella (bariátrica)[28]	40,5

Teste respiratório do hidrogênio expirado para supercrescimento bacteriano

O primeiro ponto a ser considerado é o equipamento. No mercado há cromatógrafo gasoso específico e estacionário para H_2 (Figura 9) que é considerado o padrão ouro para a realização do exame, e os portáteis. Os aparelhos portáteis têm uma tecnologia que se baseia em célula eletroquímica com vida útil curta, necessitando de avaliações periódicas; e o paciente sopra em bocal diretamente no aparelho. A umidade presente no ar expirado acaba por saturar a célula eletroquímica. É diferente do cromatógrafo estacionário que tem dissecante tanto para o ar que circula no aparelho como para proteger o leitor da umidade do ar expirado[29].

O exame depende diretamente da atividade das bactérias em fermentar o substrato, produzindo gás hidrogênio e outros, como metano e CO_2. O uso de antibióticos inibe a atividade bacteriana, podendo ocorrer falso-negativo; portanto, caso o paciente tenha feito uso de antibióticos recomenda-se aguardar pelo menos um mês para realizar o teste[22,28,30]. Os laxantes e enemas para o preparo de exames inibem a flora bacteriana; quanto aos os probióticos e procinéticos, os trabalhos são inconclusivos em relação ao papel desses nos testes de hidrogênio expirado, também devem ser suspensos por 30 dias antes do exame[30]. A acurácia do teste depende de hidrogênio basal baixo, para tal no dia anterior o paciente deve fazer dieta não fermentativa, os grãos (feijão, milho, lentilha, ervilha, grão de bico), alimentos com lactose, refrigerantes, bebidas alcoólicas e doces devem ser evitados. A dieta na véspera consiste de pão francês com queijo minas e manteiga no desjejum e arroz à vontade e carnes magras cozidos com

Figura 9. Cromatógrafo gasoso estacionário que quantifica o hidrogênio em partes por milhão (ppm). O paciente sopra no bocal e o ar (20 mL) é aspirado com seringa, é fechado o sistema de três vias, e o ar é injetado no equipamento através do cartucho dissecante.

azeite de oliva extravirgem nas principais refeições, e o paciente deve realizar o exame em jejum de 10 a 12 horas (água sem gás é permitido). O cigarro aumenta muito o hidrogênio expirado, podendo chegar em 100 ppm, impossibilitando a realização do exame. Os exercícios físicos devem ser evitados antes e durante o exame[30].

O princípio do teste de supercrescimento bacteriano é a utilização de açúcar como substrato. Esse açúcar pode ser xilose, lactose (não muito indicado se o paciente tiver hipolactasia), lactulose (dissacarídeo, que não é absorvido) ou glicose. Há falta de padronização quanto à dose, tempo de exame, intervalo de coleta e valor de referência. A lactulose é amplamente usada com sensibilidade de 52,4% e especificidade de 85,7% quando comparada com aspirado e cultura jejunal[27]. O critério adotado no Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da FMUSP[28] foi desafio com no máximo 20 g de lactulose, coleta de ar expirado antes do desafio e a cada 20 minutos até completar 80 minutos. Considera-se supercrescimento bacteriano o aumento de no mínimo 20 ppm maior que o basal nos 60 minutos de teste[26], quando o aumento se dá aos 80 minutos não é considerado supercrescimento bacteriano. Quando o hidrogênio basal (em jejum) é > 20 ppm sugere supercrescimento bacteriano, ou o preparo na véspera (a dieta continha grãos, alimentos com lactose escondida no caso dos intolerantes) não foi bem feito, ou o paciente não está em jejum.

Considerações complementares

Falso-negativo pode ocorrer quando a atividade bacteriana está inibida com pouca produção de hidrogênio, caso o paciente tenha flora metanogênica[29]. Dependendo do trânsito orocecal, que com a lactulose pode ser de 40 a 170 minutos, poderá ocorrer falso-positivo[31]. A comparação do tempo do teste de lactulose com o trânsito orocecal, determinado por cintilografia com ^{99m}TC, mostrou que o tempo médio para a chegada do desafio marcado no ceco foi de 71 ± 7 minutos (com intervalo de 10 a 220 minutos). Os pacientes tinham diagnóstico de síndrome do intestino irritável e aqueles com queixa de constipação intestinal tiveram trânsito orocecal mais longo do que os que tinham queixa de diarreia[32]. Portanto, é necessário cautela na interpretação dos resultados e atenção na coleta dos tempos, considerando-se o tempo máximo de 60 minutos para o aumento do hidrogênio expirado (> 20 ppm que o basal) indicar supercrescimento bacteriano, e a presença de sintomas de borborigmos, desconforto e distensão abdominal seguidos por flatulência e diarreia.

Concluindo, ainda não está disponível na prática clínica o exame ideal para diagnosticar supercrescimento bacteriano.

Má absorção de outros carboidratos

Têm sido publicados trabalhos que sugerem má absorção de frutose, trealose e sorbitol, empregando teste do hidrogênio expirado como ferramenta diagnóstica. Embora a má absorção de frutose seja mais comum em pacientes com doenças funcionais intestinais, ainda falta padronização de dose, interpretação dos resultados de testes do hidrogênio expirado, e validação com padrão-ouro. A deficiência de trealase, provocando má absorção de trealose é rara, sem relevância clínica; e a absorção do sorbitol, amplamente usado nos produtos dietéticos, depende da concentração da dose e da integridade da mucosa intestinal. Portanto, testes do hidrogênio expirado empregando frutose, trealose e sorbitol não são recomendados na prática clínica. O teste de supercrescimento bacteriano é mais indicado na presença de sintomas sugestivos de má absorção de carboidratos, porque as bactérias fermentam qualquer açúcar presente no lúmen intestinal, causando um erro de interpretação[33].

Má digestão e má absorção de gordura

A excreção aumentada de gordura nas fezes (esteatorreia) é evidenciada pela presença de fezes extremamente fétidas (odor de putrefação), amarelo-acizentadas, pastosas, que flutuam no vaso sanitário. A esteatorreia pode ocorrer por: (1) falha no estímulo à secreção pancreática, (2) a produção de enzimas pancreáticas pelas células acinares do pâncreas é insuficiente, (3) obstrução no fluxo do sistema ductal pancreático, (4) a mistura dos alimentos ingeridos com o suco pancreático não é adequa-

da. A consequência é insuficiência do pâncreas exócrino com desnutrição, deficiência na absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K), osteoporose, perda de peso e complicações relacionadas à desnutrição. O diagnóstico se baseia nos sintomas, exames laboratoriais e de imagem[34-36].

O papel mais importante do suco pancreático é a digestão dos lipídeos, que se incia no estômago pela lipase gástrica, e continua no duodeno pela ação da lipase pancreática, em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos e glicerol são solubilizados nos sais biliares, formando micelas, permitindo a absorção através das vilosidades intestinais[34-36]. A má absorção de gordura é diagnosticada pelo excesso de gordura fecal (> 7 g/24 horas) que pode ser quantificada pelo método clássico de van de Kamer[37] ou pela pesquisa qualitativa em esfregaço das fezes com coloração pelo Sudan[38]. O aumento de excreção de gordura fecal ocorre apenas quando a concentração de lipase for < 10% do normal, mostrando que o pâncreas exócrino tem grande capacidade de reserva para secretar enzimas[34-36].

A insuficiência pancreática ocorre mais frequentemente na pancreatite crônica, alcoolismo, cirurgia prévia com obstrução do ducto pancreático, fibrose cística no jovem, pancreatite autoimune e câncer de pâncreas. Na doença de Crohn e doença celíaca, o mecanismo seria por diminuição da capacidade estimulatória para secreção pancreática. As enzimas pancreáticas podem ser inativadas no lumen intestinal na síndrome de Zollinger-Ellison. Na obstrução biliar extra-hepática por cálculo, tumor ou estenose há fluxo reduzido ou ausente de bile (sais biliares) para o intestino que emulsiona as gorduras para serem absorvidas[34,35].

Na má absorção intestinal, a digestão é adequada, mas não há assimilação dos nutrientes. Essa condição pode resultar da competição com bactérias, e do supercrescimento bacteriano. A má absorção pode ocorrer também em doenças que afetam a mucosa intestinal: amiloidose, inflamação pós-radioterapia e por diminuição da extensão de absorção, tal como ocorre no intestino curto. Gastroileostomia e ressecção do delgado também foram associadas ao supercrescimento bacteriano[26,27,34].

Diagnóstico de esteatorreia

Microscopia de gordura nas fezes – Sudan – teste de rastreio

O paciente é orientado a fazer dieta com sobrecarga de gordura por três dias, e no quarto dia ele colhe uma amostra de fezes. A técnica consiste em um esfregaço de fezes em lâmina de vidro. Acrescentam-se duas gotas de álcool ácido acético e duas gotas de Sudan III, sendo aquecido até ferver na chama. Esse processo converte gorduras neutras e sabões em ácidos graxos que são dissolvidos e corados de laranja avermelhado pelo Sudan III. A leitura é feita em microscópio óptico. As gotículas de gordura têm tamanhos variados, forma arredondada, cor alaranjada e são refringentes[38] (Figura 10). Se positivo, o resultado é dado de acordo com a quantidade de gotículas: pequena, média ou grande quantidade.

Quantificação de gorduras nas fezes pelo método de van de Kamer[37]

As fezes são saponificadas com hidróxido de potássio em etanol com álcool amílico, resultando numa solução composta por sabões provenientes de gorduras neutras, ácidos graxos e sabões naturalmente presentes nas fezes. Os ácidos graxos são liberados pelo ácido clorídrico e extraídos pelo éter de petróleo. Pela agitação, as fases de etanol/ácido e éter de petróleo são separadas por causa do álcool amílico, ficando o éter na fase superior. A quantificação dos ácidos graxos se dá por método titrimétrico com hidróxido de sódio e azul de timol como indicador de pH em alíquota da camada de éter de petróleo.

As condições para o preparo do paciente são:

- Dieta com 100 g de gordura por três dias que antecedem o início da coleta das fezes e no dia de coleta do material.
- O paciente recebe a dieta com as instruções de coleta do exame.
- Lata previamente limpa deve ser pesada e o resultado anotado no próprio recipiente.

Anteriormente, o paciente era instruído a coletar todo o conteúdo fecal de três dias e conservar na geladeira, entretanto o material recebido não parecia corresponder a três dias de coleta, sendo adotado o procedimento de coleta por 24 horas. Todo o conteúdo fecal das 24 horas deve ser armazenado na lata conservada em lugar fresco de preferência isopor com gelo, até a entrega no laboratório. Os valores de referência são de até 6 g/dia para adultos e de 2 g/dia para crianças de até 6 anos de idade.

Avaliação da função exócrina pancreática

Avaliação funcional exócrina do pâncreas pode ser realizada por métodos invasivos que são restritos a poucos centros, e que quantificam a secreção pancreática antes e após estímulo com refeição (teste de Lundh), com secretina-pancreozimina, e teste endoscópico com estímulo pela secretina, ou por métodos não invasivos: pesquisa e quan-

Figura 10. Esfregaço de fezes pela técnica de Sudan III, mostrando gotículas de gordura coradas pelo Sudan III de tamanhos variados, aumento de 40x.

tificação de gordura nas fezes, elastase fecal, teste respiratório com ^{13}C-triglicérides, ou por imagem (Figura 11)[35,36].

Exames invasivos (restritos e não realizados de rotina)

Teste de Lundh[36]

O exame é realizado com o paciente em jejum; introduz-se tubo até a terceira porção do duodeno e confirmado radiologicamente. O paciente consome uma refeição padrão e por 80 minutos é coletado suco duodenal. Analisa-se o volume, pH, quantificação de bicarbonato, amilase e lipase. De acordo com o resultado a insuficiência pancreática pode ser classificada em leve, moderada e severa. Este exame é considerado mais sensível para insuficiência leve e moderada do que a quantificação de gordura fecal.

Teste de secretina-pancreozimina[36]

A semelhança do teste de Lundh, o paciente deve estar em jejum, é introduzido tubo de duplo lúmen até a terceira porção do duodeno e confirmado radiologicamente. O suco duodenal é aspirado por 15 minutos, e após administração endovenosa de secretina-pancreozimina por três períodos consecutivos de 15 minutos. São determinados o volume, pH, concentração de bicarbonato e enzimas pancreáticas.

Teste endoscópico com estímulo pela secretina[36]

Secretina é administrada por via endovenosa, após 30 minutos a endoscopia é iniciada, todo o conteúdo gástrico é aspirado e descartado, o endoscópio é posicionado próximo à ampola de Vater, e o suco duodenal é aspirado por 10 minutos. São medidos o pH, bicarbonato, lipase e elastase. Este exame também pode classificar a insuficiência pancreática, diagnosticando inclusive a leve.

Os pacientes toleram mal esses testes diretos de avaliação do pâncreas exócrino pelo tempo do exame, e por ser invasivo, provocando o uso dos testes indiretos, como a elastase fecal. Entretanto, o teste indireto ideal que diagnostica a insuficiência pancreática exócrina no estágio inicial ainda não existe[39].

Figura 11. Avaliação da função exócrina do pâncreas.

Elastase fecal

A elastase é sintetizada pelas células acinares do pâncreas, liga-se aos sais biliares, não é degradada durante a passagem pelo trato intestinal, ocorrendo um aumento da sua concentração nas fezes de seis vezes em relação ao suco duodenal. A quantificação da elastase fecal teve correlação boa com a elastase-1 e outras enzimas pancreáticas (amilase, lipase, tripsina). A quantificação é por ensaio imunoenzimático (ELISA) com anticorpo monoclonal que não sofre interferência quando o paciente está em uso de enzima pancreática de reposição, e em amostra isolada de fezes, com pouca variabilidade em amostras do mesmo indivíduo coletadas em dias diferentes. Contudo, se a amostra de fezes estiver líquida não é indicado realizar o ensaio, pela diluição da amostra, interferindo no resultado final do teste. A desvantagem do teste é que é sensível para insuficiência pancreática de moderada a severa[36,39].

A classificação da insuficiência pancreática em leve, moderada e severa pelo método invasivo da secretina mostrou que a elastase fecal apresentou sensibilidade de 63% para insuficiência leve e 100% para moderada e severa[36].

A elastase fecal não é exame de escolha após ressecções pancreáticas, a concentração de gordura fecal foi muito alta em relação aos níveis de elastase fecal. Uma explicação seria a mistura inadequada do suco pancreático com os alimentos e outros fatores não relacionados com a capacidade secretória do pâncreas que teriam papel na insuficiência pancreática exócrina após as ressecções pancreáticas[35]. A elastase fecal também não é exame de escolha para monitorar resposta à reposição enzimática, porque permanece baixa nas fezes apesar da reposição[36]. Para monitorar a reposição enzimática o teste de escolha é o respiratório com ^{13}C-triglicérides[35].

Valores de referência

- > 200 mg/g de fezes: normal.
- 100-200 mg/g de fezes: insuficiência pancreática exócrina leve a moderada.
- < 100 mg/g de fezes: insuficiência pancreática exócrina severa.

Elastase sérica

A elastase é produzida pelas células acinares do pâncreas e, durante a inflamação do pâncreas, liberada na corrente sanguínea. Portanto, a quantificação da elastase sérica permite diagnóstico de pancreatite aguda ou de episódio de inflamação na pancreatite crônica. Por apresentar vida longa e ser específica do pâncreas, apresenta vantagens em relação à amilase e à lipase. A sensibilidade e a especificidade são de 100% e 96%, respectivamente[40].

Técnica

Utiliza-se ensaio imunoenzimático com anticorpo monoclonal. O valor de referência é < 3,5 ng/mL.

Teste respiratório com ^{13}C-triglicérides

O teste avalia a digestão dos triglicérides, sendo ideal para monitorar a dose de enzima de reposição. O teste depende não apenas da digestão dos triglicérides pelas enzimas pancreáticas, mas também da absorção intestinal, metabolismo hepático e ventilação[35,36]. O paciente vem em jejum, é coletada amostra basal de ar expirado no mesmo aparelho utilizado para o teste respiratório do *H. pylori*. O paciente ingere 250 mg de ^{13}C-triglicérides com 200 mL de chá, e duas torradas com 16 g de manteiga. Os ^{13}C-triglicérides serão digeridos no lúmen intestinal pela lipase, os ^{13}C-ácidos graxos serão metabolizados no fígado, e o $^{13}CO_2$ será expirado. A quantificação do $^{13}CO_2$ no ar expirado irá definir ou não a presença de insuficiência pancreática. Ainda não há protocolo padronizado aceito internacionalmente, mas a sensibilidade para indicar má digestão foi > 90%[35]. Há duas opções, realizar o teste sem enzima de reposição para avaliar a função exócrina do pâncreas, ou acrescentar a enzima de reposição na dose escolhida para monitorar a dose[34-36]. O paciente vai soprar a cada 30 minutos até completar 6 horas de exame. Considera-se normal quando o DOB (delta sobre o valor basal) for de ≥ 4%.

Considerações complementares

Não há exames indiretos simples com boa sensibilidade para diagnosticar insuficiência do pâncreas exócrino no estágio inicial. O diagnóstico baseia-se na clínica, esteatorreia comprovada laboratorialmente ou não e em exames de imagem.

Pesquisa de hemoglobina humana nas fezes

Indica a presença de sangramento no trato gastrintestinal, e é usada para rastreio de câncer colorretal. O sintoma mais frequente, que foi associado ao diagnóstico de câncer colorretal e pólipos, foi o sangramento. O importante não é diagnosticar câncer colorretal, mas sim as lesões pré-neoplásicas, os pólipos, para a prevenção do câncer colorretal; portanto, é importante direcionar recursos para pesquisa de hemoglobina nas fezes com testes sensíveis que possam detectar pequenos sangramentos. Estudo comparativo de teste químico (guaiaco) com teste imunoquímico, usando a colonoscopia como padrão-ouro, mostrou que os testes imunoquímicos são mais sensíveis e específicos que o teste químico (guaiaco)[41].

O teste imunoquímico baseia-se no uso de anticorpo monoclonal anti-hemoglobina humana por imunocromatografia. Por ser específico, dispensa dieta, mas as fezes devem ser frescas, e levadas ao laboratório imediatamente. A hemoglobina degrada fácil, podendo ocorrer falso negativo. O paciente deve evitar fazer a coleta durante período em que as fezes estão muito endurecidas para não ocorrer lesão anal no momento da evacuação, aqueles que têm hemorroidas devem tomar o mesmo cuidado. Não se recomenda coleta durante o período menstrual. A pesquisa de hemoglobina nas fezes deve ser anual após os 50 anos de idade, de preferência mais de um teste por ano, e no caso de positivo indica a colonoscopia[41].

Considerações complementares

A pesquisa de sangue oculto nas fezes é um exame extremamente barato e simples para o paciente, tendo aplicação importante na prevenção e no rastreio de câncer colorretal (Figura 12). Esse procedimento indica os pacientes que devem ser submetidos à colonoscopia, que é exame caro, invasivo e muito desconfortável por causa do preparo.

Pesquisas de substâncias redutoras nas fezes e de pH fecal

Pouca utilidade na prática clínica.

Acidimetria no suco gástrico

A descoberta do *H. pylori* como agente etiológico da úlcera péptica fez a acidimetria gástrica cair em desuso.

Doença celíaca

A doença celíaca acomete pelo menos 1:286 doadores de banco de sangue da cidade de São Paulo, supostamente sadios[42]. É mais frequente nos caucasianos, mas há relatos de prevalência emergente na Índia e China. É uma doença autoimune determinada geneticamente, e induzida pelo consumo de glúten. Estudos de genoma mostraram que 39 *loci* não relacionados com o HLA mas com genes da resposta imune e inflamatória, apresentaram risco para a doença celíaca, explicando 14% da variação genética. O *loci* HLA (DQ2.2, DQ2.5, DQ8, e outros genes do MHC) foi o que teve papel principal, e é responsável por 40% da variação genética. As células T CD4+ reconhecem epitopos desaminados do glúten no contexto do HLA classe II (DQ2 ou DQ8) presentes na superfície das

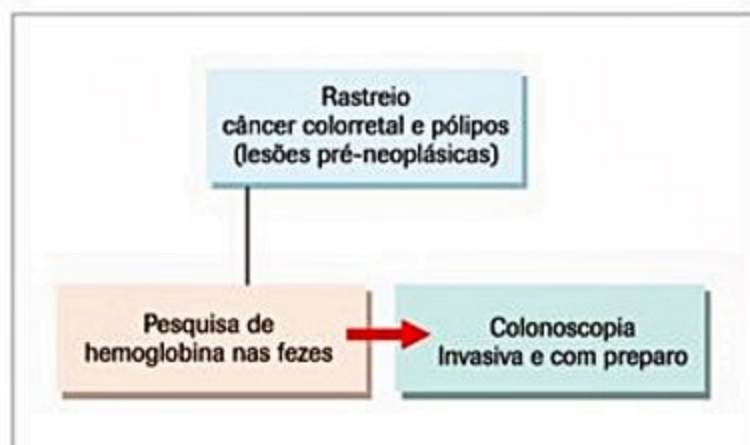



Figura 12. Rastreio de câncer colorretal e lesões pré-neoplásicas.

células apresentadoras de antígeno, ativando resposta imune anormal a antígenos próprios (transglutaminase), com consequente enteropatia[43].

Segundo a Portaria SASMS n. 307 (Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Doença celíaca, disponível online), o ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA) de antitransglutaminase humana recombinante deve ser realizado para rastreamento sorológico da doença em associação com a dosagem de IgA em pacientes com suspeita clínica ou de risco para a doença celíaca. Se for positivo, indica endoscopia com biópsia da segunda porção do duodeno que fica caracterizada doença celíaca na presença de atrofia de vilosidades (Figura 13). A Portaria SASMS n. 307 não recomenda a pesquisa de anticorpo antiendomísio, por ser realizada por imunofluorescência indireta, exame subjetivo e dependente da destreza do executor do teste.

A Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição preconiza que clínica de doença celíaca associada com sorologias fortemente positivas e teste genético (HLA DQ2/DQ8) são suficientes para o diagnóstico; entretanto, os gastroenterologistas ainda preferem a confirmação histológica, tanto para os adultos como para as crianças. É importante estar atendo às drogas anti-hipertensivas que podem provocar atrofia de vilosidades, como olmesartana[43].

Pesquisa de mutações na hemocromatose

A hemocromatose hereditária é uma doença autosomica recessiva que cursa com alteração no metabolismo do ferro e consequente acúmulo de ferro em diversos órgãos. Usando desequilíbrio de ligação e análise completa de haplótipos de pacientes com hemocromatose hereditária foi identificada região de 250kb idêntica em 85% dos pacientes. Nesta região foi caracterizado gene relacionado com a família do complexo MHC classe I no cromossomo 6p, chamado de *HLA-H* (posteriormente de *HFE*), contendo duas mutações: exon 4, nt 845 G > A; C282Y (Figura 14) e exon 2, nt 187 C > G; H63D (Figura 15)[44]. A mutação no exon 2, nt 193 A>T; S65C (Figura 15) foi identificada em gêmeos de um paciente homozigoto com a mutação C282Y[45].

A mutação C282Y em homozigose está relacionada com a hemocromatose clássica (tipo 1), afeta 1:250 indivíduos ocidentais, e aproximadamente 80% dos pacientes com hemocromatose hereditária. Poucos pacientes com hemocromatose hereditária têm mutação composta C282Y/H63D e aqueles homozigotos para H63D podem ter pequeno aumento na absorção de ferro, raramente apresentando hemocromatose hereditária. Outras mutações (S65C, V53M, V59M, H63H, Q127H, Q283P, P168X, E168Q, E168X, W168X) são raras e com baixa penetrância[46].

A mutação C282Y interrompe as pontes dissulfeto no domínio extracelular da proteína HFE, impedindo a associação da HFE com a beta-2-microglobulina e TfR1 (receptor 1 da transferrina). A falta de associação da proteína HFE com TfR1 aumenta a afinidade do TfR1 com o ferro ligado à transferrina, modulando a absorção de ferro. Na presença de mutação H63D a proteína HFE forma complexo estável com TfR1, confirmando o achado clínico de que raramente afeta a absorção de ferro levando a hemocromatose hereditária[46].

Estudos em camundongos transgênicos comprovaram que o fígado é o órgão central que regula os níveis de hepicidina; portanto, mantendo a homeostase do ferro no organismo[46]. Na Figura 16 está a proposta da interação entre o ferro, HFE e a via de estímulo para a expressão de hepicidina via BMP (*bone morphogenic proteins*)/SMAD.

Quantificação do ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) na urina de 24 horas

Os tumores neuroendócrinos que se originam das células Kulchitsky ou enterocromafínicas no duodeno distal, jejuno, íleo, apêndice e cólon ascendente podem secretar serotonina (5-hidroxitriptamina), provocando rubor cutâneo e diarreia (síndrome carcinoide). A síndrome carcinoide clássica inclui rubor cutâneo (80%) na face e tórax que dura poucos minutos (desencadeado pela ingestão de álcool, chocolate, banana e nozes, exercício físico, ou estresse) diarreia (70%), dor abdominal (40%), doença de válvula cardíaca (30 a 40%), telangiectasia

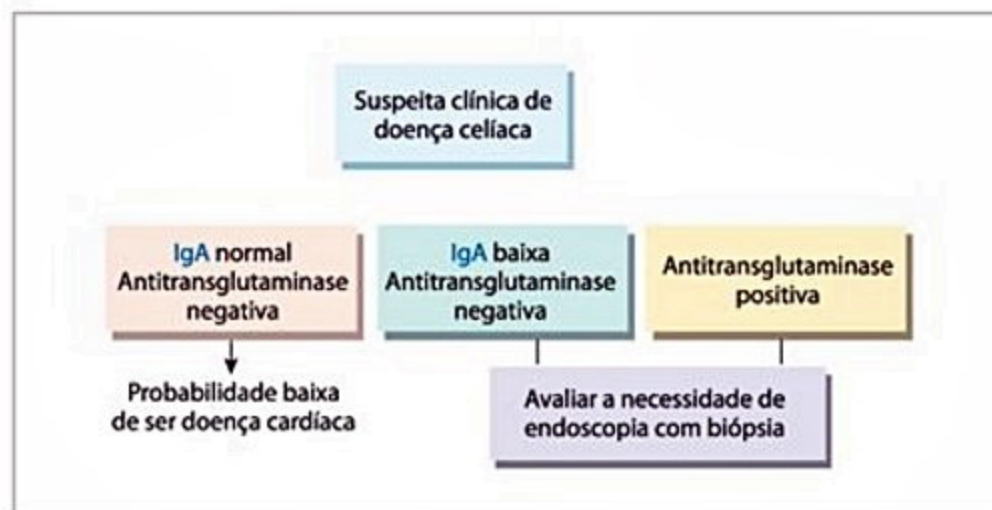



Figura 13. Fluxo de investigação de doença celíaca.

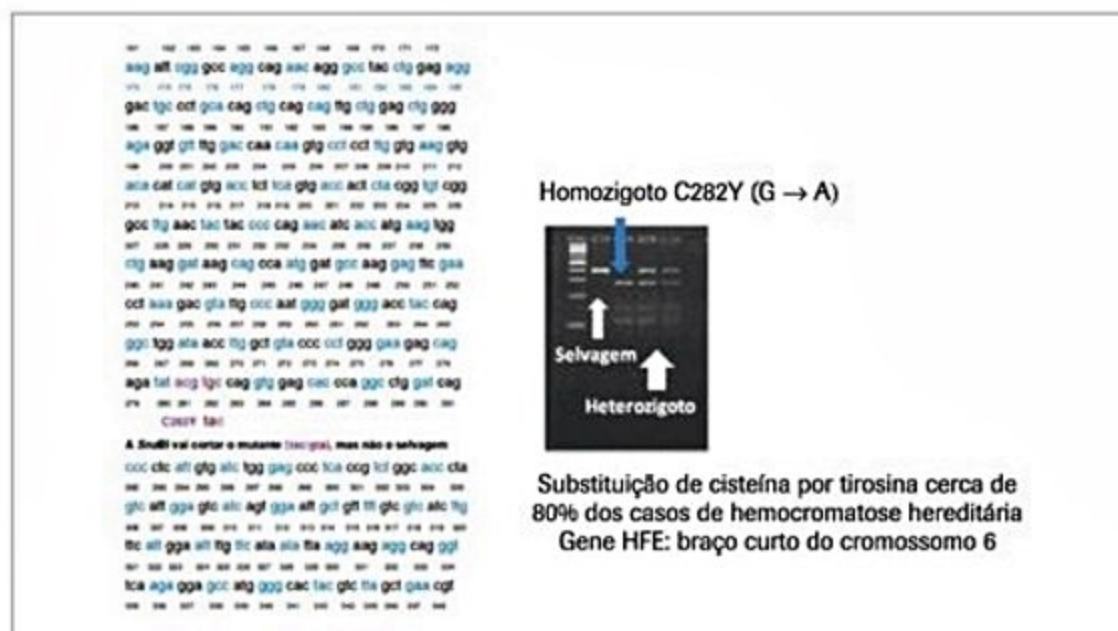



Figura 14. Mutação C282Y, substituição de guanina por adenina no códon 282, resultando na troca de aminoácido cisteína por tirosina. No homozigoto, a enzima *SnaBI* corta os alelos mutantes (bandas de 290 e 110 bp), o selvagem que não tem mutação a enzima não corta o produto de PCR (banda única de 400 bp), no heterozigoto há três bandas de 400 bp (selvagem) e as bandas de 290 e 110 bp (mutante).

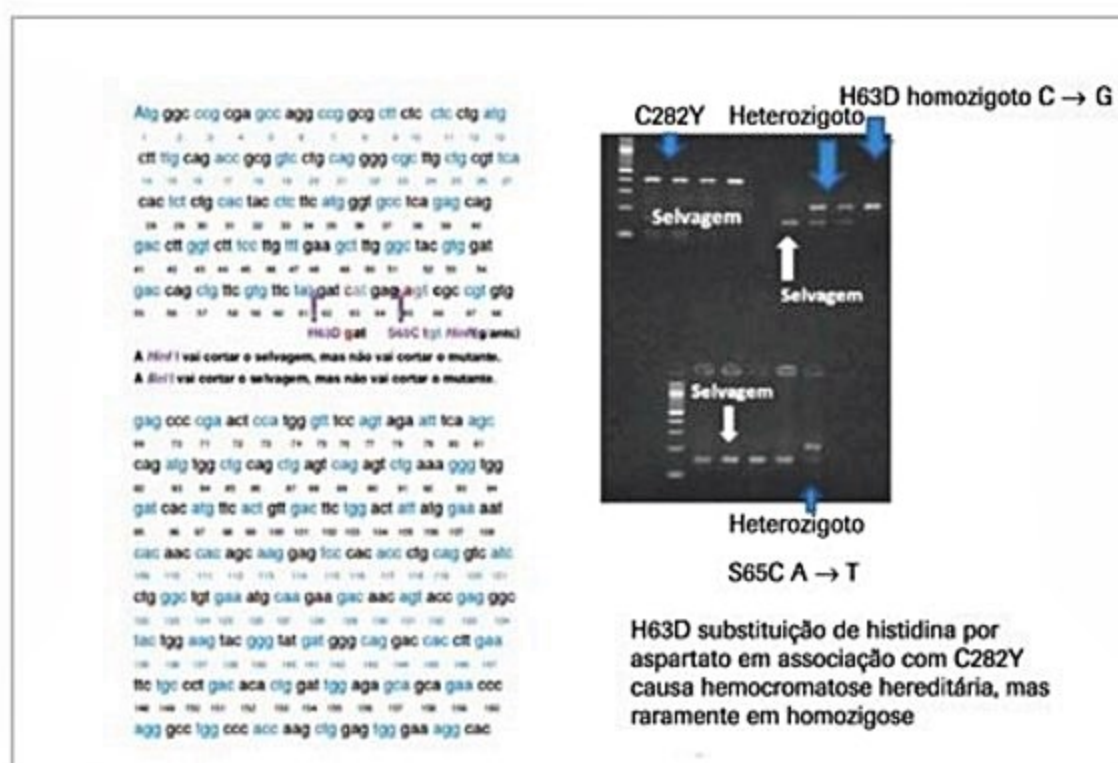



Figura 15. Mutação H63D, substituição de citosina por guanina no códon 63, resultando na troca de aminoácido histidina por aspartato. A enzima BclI corta o produto de PCR selvagem em duas bandas de 138 e 70 bp, não corta o produto de PCR que tem a mutação (banda única de 208 bp), o heterozigoto apresenta o alelo selvagem de 208 bp e o alelo mutante de 138 e 70 bp. A mutação S65C é a substituição de adenina por timina no códon 65, resultando na troca de serina por cisteína. A enzima HinfI corta o produto de PCR selvagem em duas bandas de 147 e 61 bp, não corta o alelo selvagem (banda única de 208 bp), e o heterozigoto apresenta três bandas: 208, 147 e 61 bp.

(25%), chiado (15%), e lesões de pele da pelagra (5%). A quantificação do metabólito urinário da serotonina, o ácido 5-hidroxi-indolacético[47,48], é útil no diagnóstico e seguimento desses tumores com sensibilidade de 73% e especificidade de 100%. A cromogranina A sérica é outro marcador importante que está elevada em 70 a 90% dos tumores neuroendócrinos em geral[47].

Pode ocorrer variação intraindivíduo na quantificação do ácido 5-hidroxi-indolacético; portanto, para o diagnóstico se recomenda duas determinações consecutivas, para seguimento uma determinação é suficiente. Resultado falso negativo pode ocorrer nos pacientes com insuficiência renal crônica e em hemodiálise. O ácido 5-hidroxi-indolacético também pode estar elevado nos pacientes

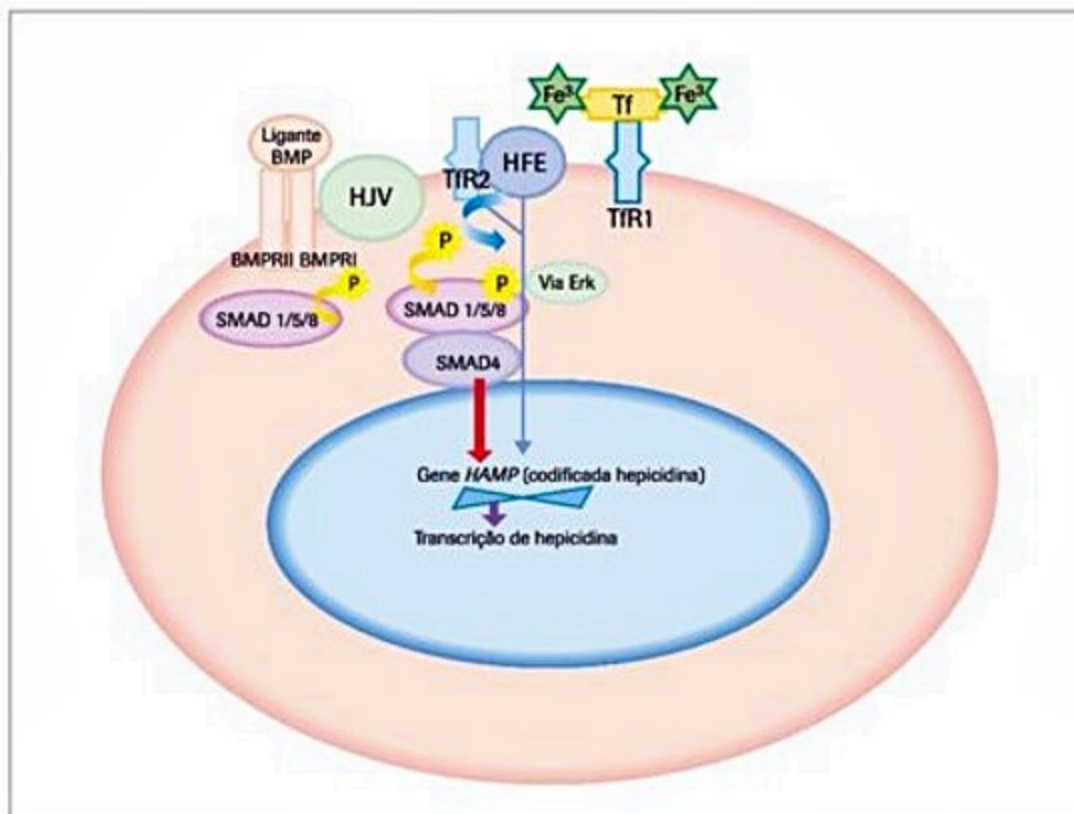



Figura 16. Modelo proposto ao papel da proteína Hfe, a partir de estudos em camundongos transgênicos, na expressão de hepicidina mediada pelo ferro, e através da via de sinais BMP/SMAD na membrana do hepatócito[46]. O Hfe está ligado ao TfR1, constituindo um complexo sensor de ferro. Quando o ferro ligado à transferrina chega, este se liga ao TfR1, deslocando Hfe, que se liga ao TfR2, facilitado pela ação da Hvj (hemojuvelina, co-fator das BMPs, *bone morphogenic proteins*). As BMP ligam-se a dois receptores BMPRI e BMPRII, que têm atividade de serina-treonina quinase, fosforilando as proteínas Smad 1/5/8. As Smads 1/5/8 fosforiladas formam complexo com Smad 4 (complexo que ativa a transcrição do gene da hepicidina). Outra via que talvez ative a transcrição da hepicidina é a ERK/Mapk. A hepicidina liga-se à ferroportina, regulando a liberação ou a absorção de ferro das células. Quando a hepicidina está baixa há aumento na captação de ferro pelos enterócitos, liberação de ferro dos macrófagos na circulação; portanto, sobrecarga de ferro.

com má absorção intestinal (p. ex., na doença celíaca), e excreção elevada de triptofano urinário[49].

Coleta e preparo

Deve-se adotar dieta livre de alimentos ricos em serotonina, como abacaxi, banana, abacate, laranja, nozes, ameixa. Não se pode ingerir bebidas alcoólicas, chá e café.

Valor de referência: 1 a 6 mg/24 horas.

Considerações complementares

Valores iguais ou superiores a 25 mg/24 horas são altamente sugestivos de carcinoide, valores superiores a 6 até 15 mg/24 horas são considerados *borderline*, devendo repetir o ensaio com nova amostra, seguindo dieta rigorosa[30].

Calprotectina fecal

A calprotectina é um hetero dímero de 24 kDa, composto por duas proteínas ligantes de cálcio que representa 60% das proteínas no citosol de neutrófilos[50], e em menor proporção nos monócitos e macrófagos[51]. Pertence ao grupo de proteínas S100 (S100A8 e S100A9). Apresenta ação quelante de zinco, mediada pelas regiões ricas em histidina, conferindo sua propriedade bacteriostática e fungistática[50]. É uma proteína reativa de fase aguda que está elevada no plasma de 5 a 40 vezes durante infecção ou inflamação, mas a concentração nas fezes é até seis vezes maior que no plasma, sendo marcador de doença inflamatória intestinal, e empregado no diagnóstico diferencial de síndrome do intestino irritável[51]. A calprotectina fecal se mostrou superior a parâmetros como proteína C reativa[52] e contagem de leucócitos, sendo útil inclusive para indicar as crianças que devem fazer endoscopia[50] e se correlacionou bem com a excreção fecal de leucócitos marcados com ^{111}Índio (padrão-ouro para quantificar a intensidade da inflamação gastrointestinal), e tem a grande vantagem de ser estável à temperatura ambiente por sete dias[51].

Os valores nas crianças menores de 4 anos pode ser maior, sendo recomendado o valor de referência de 538 mg/kg para crianças entre 1 e 6 meses, 214 mg/kg entre 6 meses e 3 anos e 75 mg/kg entre 3 e 4 anos de idade[53]. A partir dos 4 anos de idade é considerado normal o valor menor que 50 mg/kg de fezes[50]; entretanto, a calprotectina pode ser usada para monitorar a atividade da doença para tal, sendo considerado o valor de corte < 250 mg/kg de fezes[51,52].

A correlação de achados endoscópicos segundo a graduação de SES-CD (*Simple Endoscopic Score for Crohn's*

Disease) e CDEIS (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) para doença de Crohn e a classificação endoscópica de Mayo para a colite ulcerativa com os resultados de calprotectina mostraram que o valor de corte que melhor indicou atividade de doença era de ≤ 250 mg/kg. Na doença de Crohn este valor correlacionou com remissão endoscópica (CDEIS ≤ 3) com 94% de sensibilidade e 62,2% de especificidade (valor preditivo positivo de 48,5% e valor preditivo negativo de 96,6%) e na colite ulcerativa com sensibilidade de 71% e especificidade de 100% (valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 47,1%) em indicar atividade da doença[52]. Os pacientes com valores menores que 250 mg/kg e maiores que 50 deverão repetir o teste antes de se submeterem à colonoscopia[51].

Considerações finais

O melhor exame para diagnosticar:

- Infecção pelo *H. pylori* – teste respiratório com ureia marcada.
- Intolerância à lactose primária do adulto – detecção molecular de hipolactasia.
- Supercrescimento bacteriano – teste do hidrogênio expirado.

Para se investigar:

- Esteatorreia – microscopia de gordura nas fezes, se média ou grande quantidade. Quantificar a gordura nas fezes.
- Insuficiência pancreática – microscopia de gorduras – quantificação de gorduras nas fezes – elastase fecal.

Rastreio de câncer colorretal:

- Pesquisa de hemoglobina humana nas fezes precede a colonoscopia.
- Tumor carcinoide – quantificação de ácido 5-hidroxi-indolacético na urina.

Quadro clínico de síndrome do intestino irritável: detecção molecular de hipolactasia, supercrescimento bacteriano e calprotectina fecal.

Referências bibliográficas

1. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983;321:1273-5.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984;1(8390):1311-5.
3. Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating Campylobacter pyloridis from endoscopic biopsies of gastric mucosa. J Clin Pathol. 1985;38:1127-31.
4. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. Lancet. 1988;2:1437-42.
5. Romaniuk PJ, Zoltowska B, Trust TJ, Lane DJ, Olsen GJ, Pace NR, Stahl DA. Campylobacter pylori, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true Campylobacter sp. J Bacteriol. 1987;169:2137-41.
6. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Colins MD, Sly LW, et al. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., respectively. Int J Syst Bacteriol. 1989;39:397-405.
7. Fox JG, Correa P, Taylor NS, Lee A, Otto G, Murphy JC, et al. Helicobacter mustelae-associated gastritis in ferrets: an animal model of Helicobacter pylori gastritis in humans. Gastroenterology. 1990;99:352-61.
8. Labigne A, Cussac V, Courcoux P. Shuttle cloning and nucleotide sequences of Helicobacter pylori genes responsible for urease activity. J Bacteriol. 1991;173:1920-31.
9. Mattar R, Villares CA, Marostegam PFF, Chaves CE, Pinto VB, Carrilho FJ. Low dose capsule based 13C-urea breath test compared with the conventional 13C-urea breath test and invasive tests. Arq Gastroenterol. 2014;51(2):133-8.
10. Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, Passos MCF, Moraes-Filho JPP. 3rd Brazilian consensus on Helicobacter pylori. Arq Gastroenterol. 2013;50(2):81-96.
11. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012; 61(5):646-64.
12. Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection – management from a European perspective. Dig Dis. 2014;32:275-80.
13. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Perna F, Saracino I, Fiorini G, et al. A comparison amongst three rapid urease tests to diagnose Helicobacter pylori infection in 375 consecutive dyspeptic. Intern Emerg Med. 2010;5:41-7.
14. Mattar R, Santos AF, Eisig JN, Rodrigues TN, Silva FM, Lupinacci RM, et al. No correlation of babA2 with vacA and cagA genotypes of Helicobacter pylori and grading of gastritis from peptic ulcer disease patients in Brazil. Helicobacter. 2005;10:601-8.
15. Silva JMK, Villares CA, Monteiro MS, Colaúto C, Santos AF, Mattar R. Validation of a rapid stool antigen test for diagnosis of Helicobacter pylori infection. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2010;52(3):125-8.
16. Mattar R, Marques SB, Monteiro MS, Santos AF, Iriya K, Carrilho FJ. Helicobacter pylori cag pathogenicity island genes: clinical relevance for peptic ulcer disease development in Brazil. J Med Microbiol. 2007;56:9-14.
17. Mattar R, Monteiro MS, Marques SB, Zilberstein B, Hashimoto CL, Carrilho FL. Association of LEC and tnpA Helicobacter pylori genes with gastric cancer in a Brazilian population. Infect Agents Cancer. 2010;5:1.
18. Mattar R, Mazo DFC, Carrilho FJ. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. Clin Exp Gastroenterol. 2012;5:113-21.
19. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. Nature Genetics. 2002;30:233-7.
20. Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, Santos AF, Silva JMK, Carrilho FJ. Frequency of LCT -13910C>T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. Nutr J. 2009;8:46.
21. Mattar R, Basile-Filho A, Kemp R, dos Santos JS. Comparison of Quick Lactose Intolerance Test in duodenal biopsies of dyspeptic patients with single nucleotide polymorphism LCT-13910C>T associated with primary hypolactasia/lactase-persistence. Acta Cir Bras. 2013;28(supl.1):77-82.
22. Mattar R, Monteiro MS, Villares CA, Carrilho FJ. Single nucleotide polymorphism C/T-13910, located upstream of the lactase gene, associated with adult-type hypolactasia: validation for clinical practice. Clin Biochem. 2008;41:628-30.
23. Xu L, Sun H, Zhang X, Wang J, Sun D, Chen F, et al. The -22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. Scand J Gastroenterol. 2010;45:168-74.
24. Mattar R, Monteiro MS, Silva JMK, Carrilho FJ. LCT-22018G>A single nucleotide polymorphism is a better predictor of adult-type hypolactasia/lactase persistence in Japanese-Brazilians than LCT-13910C>T. Clinics (São Paulo). 2010;65:1399-400.
25. Jussila J. Diagnosis of lactose malabsorption by the lactose tolerance test with peroral ethanol administration. Scand J Gastroent. 1969;4:361-8.
26. Gabrielli M, D'Angelo G, Di Rienzo T, Scarpellini E, Ojetti V. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(Suppl 2):30-5.
27. Grace E, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJN. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:674-88.
28. Ishida RK, Faintuch J, Paula AMR, Risttori CA, Silva SN, Gomes ES, et al. Microbial flora of the stomach after gastric bypass for morbid obesity. Obes Surg. 2007;17:752-8.
29. Di Stefano M, Certo M, Colecchia A, Sorge M, Perri F. H2-breath tests: methodological audits in adults and children. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(Suppl. 1):8-13.
30. Parodi A, Capurso G, Perri F, Cuoco L, Lauritano EC. H2-breath testing for small-intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(Suppl. 1):18-22.
31. Basilisco G, Risicato R, Bonazzi P, Di Sario A, Portincasa P. H2-breath testing for evaluation of oro-caecal transit time. Aliment Pharmacol Ther 2009;29(Suppl. 1):23-26.
32. Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. Gut. 2011;60:334-40.
33. Montalto M, Gallo A, Ojetti V, Gasbarrini A. Fructose, trehalose and sorbitol malabsorption. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(Suppl 2):26-9.
34. Fieker A, Philpott J, Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. Clin Exp Gastroenterol. 2011;4:55-73.
35. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. World J Gastroenterol. 2013;19:7258-66.
36. Nøjgaard C, Olesen SS, Frøkjær JB, Drewes AM. Update of exocrine functional diagnostics in chronic pancreatitis. Clin Physiol Funct Imaging. 2013;33:167-72.

37. Van de Kamer JH, Bokkel Huinink H, Weijers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. J Biol Chem. 1949;5:30-6.
38. Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.
39. Leeds JS, Oppong K, Sanders DS. The role of fecal elastase-1 in detecting exocrine pancreatic disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8:405-15.
40. Malfertheiner P, Buchler M, Stanescu A, Uhl W, Dischuneit H. Serum elastase 1 in inflammatory pancreatic and gastrointestinal diseases and in renal insufficiency – a comparison with other serum pancreatic enzymes. Int J Pancreatol. 1987;2:159-70.
41. Borges LV. Comparação entre testes químico (o-toluidina) e imunoquímico de pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com os achados colonoscópicos. [Dissertação.] São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2013. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde-07082013-132341/. Acesso: 30 de julho de 2015.
42. Alencar ML, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Damião AOMC, Abrantes-Lemos CP, Leite AZA, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo – the most populated city in Brazil. Clinics. 2012;67:1013-8.
43. Lundin KEA, Sollida LM. Advances in coeliac disease. Curr Opin Gastroenterol. 2014;30:154-62.
44. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet. 1996;13:399-408.
45. Henz S, Reichen J, Liechti-Gallati S. HLA-H gene mutations and haemochromatosis: the likely association of H63D with mild phenotype and the detection of S65C, a novel variant of exon 2. J Hepatol. 1997;26(Suppl 1):57.
46. Vujic M. Molecular basis of HFE-hemochromatosis. Front Pharmacol. 2014;5:1-6.
47. Öberg K. Management of neuroendocrine tumours. Ann Oncol. 2004;15(Suplement 4):293-8.
48. Silva JMK, Mattar R, Colaúto C, Carrilho FJ. Measurement of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid by in house nitrosonaphthol reaction compared with nitrosonaphthol microcolumn chromatography and enzyme-linked immunosorbent assay. J Bras Patol Med Lab. 2014;50(3):205-9.
49. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Fave GD, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U, and all other Mallorca Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology. 2009;90:194-202.
50. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, Kennedy NA, Kingstone K, Rogers P, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2012;107:941-9.
51. Wassell J. Calprotectin testing in the community. Ann Clin Biochem. 2011;48:1-2.
52. D'Incà R, Caccaro R. Measuring disease activity in Crohn's disease: what is currently available to the clinician. Clin Exp Gastroenterol. 2014;7:151-61.
53. Oord T, Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children. Scand J Clin Lab Invest. 2014;74:254-8.

Métodos Laboratoriais de Abordagem do Fígado

4

Vinícius Nunes
João Renato Rebello Pinho
Flair José Carrilho

SUMÁRIO

Introdução

Os exames laboratoriais relacionados ao fígado são amplamente utilizados na prática clínica. Podem ser usados nos exames de rotina na população geral ou nos grupos de risco, nesses casos, as alterações nas provas hepáticas precedem os sintomas e permitem a investigação e o diagnóstico precoce. São ainda mais importantes nos pacientes sintomáticos, quando são solicitados exames específicos para o seu diagnóstico. Eles ainda podem servir de parâmetro para o sucesso da terapia instituída ou determinar a gravidade do acometimento hepático.

Os testes laboratoriais podem ser categorizados didaticamente como indicadores da integridade celular, nos quais se destacam as aminotransferases (AST/ALT) e os marcadores de colestase, como a fosfatase alcalina (FA) e a gamaglutamiltransferase (gama-GT) diferenciando-os dos indicadores da função hepática, principalmente os fatores da coagulação, as bilirrubinas e albumina sérica.

Isoladamente, esses exames possuem baixa especificidade, a interpretação deve ser feita em um contexto clínico, e as proporções entre os diferentes testes podem direcionar quanto ao diagnóstico. Têm a vantagem de serem não invasivos e, na sua maioria, amplamente disponíveis e de baixo custo[1].

Métodos para abordar a integridade celular

O fígado apresenta distribuição característica de enzimas com especificidades, localização intracelular e naturezas variáveis. O conjunto dessas características enzimáticas é importante para o diagnóstico.

Quando há aumento da permeabilidade celular ou lesão da membrana celular hepática, as enzimas do citosol, como ALT, gama-GT e DHL, têm seus títulos aumentados no sangue. Por outro lado, quando há necrose celular com destruição mitocondrial, as enzimas que se elevam no sangue são principalmente AST e gama-GT. Portanto, dependendo da natureza e da extensão da lesão tecidual, essas enzimas estarão alteradas em diferentes proporções.

As aminotransferases também podem estar elevadas nas colestases, mas em menor proporção quando comparadas à FA.

Aminotransferases

As aminotransferases, anteriormente conhecidas como transaminases, são os elementos mais comumente alterados nas doenças hepáticas, e o exame mais sensível para avaliar lesão hepatocelular. A aspartato aminotransferase (AST, antigo TGO) é responsável por catalisar a transferência do grupo amino do ácido aspártico para o cetoglutarato com a formação de glutamato e oxalacelato, com posterior oxidação da NADH em NAD e formação de

malato. De maneira semelhante, a alanina aminotransferase (ALT, antigo TGP) atua sobre a alanina, formando o piruvato com posterior formação de lactato. Ambas utilizam (P-5'-P) piridoxal-5'-fosfato como cofator. A meia-vida da AST é de 17 horas e da ALT de 47 horas[2].

Técnica

Tanto a AST como a ALT são mensuradas de modo automatizado por espectrofotometria, baseado nas diferenças de absorção de luz entre o NADH e NAD. O valor de referência da AST é menor que 32 U/L para as mulheres e menor que 37 U/L para os homens. O valor de referência da ALT é menor que 31 U/L para as mulheres e menor que 41 U/L para os homens, com alguma variação entre os laboratórios[3].

Elevação das aminotransferases

Ambas estão presentes em diversos tecidos, mas em maior quantidade no fígado. A ALT é mais sensível (até 97% de sensibilidade) e específica quanto às lesões hepáticas e está presente apenas no citosol, em concentração decrescente da zona periportal a centrolobular do acino hepático, enquanto a AST pode estar presente no citosol e na mitocôndria (no fígado, 80% da atividade é decorrente da fração mitocondrial) igualmente distribuída entre as zonas acinares. A lesão miocárdica e o alcoolismo crônico também elevam o nível de AST. O ALT, por sua vez, tem associação positiva com o IMC.

A magnitude do aumento das aminotransferases também pode sugerir a etiologia. Embora variável, as hepatites C e B crônicas têm elevações discretas, até duas vezes o valor da normalidade, mas em alguns casos ocorrem exacerbações (vírus B) com valores de até 10 vezes. Comumente, a esteato-hepatite não alcoólica eleva até quatro vezes o valor da normalidade, na hepatite alcoólica AST < 8 e ALT < 5 vezes, já nas hepatites virais agudas e tóxicas chegam a valores acima de 25 vezes e nas de causa isquêmica até > 50 vezes (associado à elevação de LDH) (Quadro 1)[4].

Quadro 1. Causas de elevação das aminotransferases

Hepáticas	Infecciosas	Hepatites virais (A, B, C, D, E)
		Outros vírus (EBV, CMV, HSV, HIV)
		Fungos; bactérias; parasitas
	Tóxicas	Álcool
		Medicamentosa, chás
		Reações alérgicas
	Metabólicas	Doença de Wilson
		Hemocromatose
		Deficiência de alfa-1-antitripsina
	Imunológicas	Hepatite autoimune
		Lúpus eritematoso sistêmico
	Infiltrativas	Sarcoidose
		Amiloidose
	Vasculares	Síndrome de Budd-Chiari
		Hepatite isquêmica
	Doença gordurosa do fígado	
	Doença hepática da gravidez	
	Vias biliares	Colangite esclerosante primária e secundária
		Cirrose biliar primária
Não hepáticas	Cardiopatias	
	Tireoidopatias	
	Miopatias	
	Anorexia nervosa	
	Doença celíaca	
	Exercício extenuante	

O valor de ALT geralmente excede o de AST nos processos inflamatórios e quando há necrose tecidual o valor de AST ultrapassa o de ALT, portanto, não se espera uma elevação isolada de AST nas lesões hepáticas. Assim, quando a relação AST/ALT excede o valor 1, isso sugere que a lesão tecidual seja mais grave. Como exemplo, nas hepatites virais com evolução para a cirrose, a relação é maior que 1. No caso de doenças neoplásicas e na hepatite alcoólica aguda grave, a relação costuma ser maior que 2. Na hepatopatia alcoólica, o álcool induz a deficiência de 5-piridoxal-fosfato inibindo a atividade da ALT, pacientes com essa relação maior que 2 possuem doença hepática induzida pelo álcool em 90% das vezes, caso a relação seja maior do que 3, chega a 96% dos casos. Essa relação pode ser útil para diferenciar da lesão hepática que ocorre na esteato-hepatite não alcoólica, pois nesses casos, a relação não ultrapassa o valor de 1.

Diversas drogas podem levar à elevação das aminotransferases, e a relação cronológica do aumento enzimático após a introdução da medicação deve ser observado, bem como sua melhora após a retirada. Destacam-se como as principais classes de drogas responsáveis: anti-inflamatórios não esteroidais, antieplépticos, antibióticos (em especial os antituberculostáticos) e os inibidores da coenzima A redutase (estatinas). Ervas e drogas ilícitas como a cocaína e o *ecstasy* também devem ser investigados[1,5].

Deve ser considerada a biópsia hepática naqueles pacientes assintomáticos que mantêm elevação persistente das aminotransferases, acima de duas vezes o valor da normalidade, depois que foram descartadas as principais causas (Figura 1)[6].

Desidrogenase láctica

A desidrogenase láctica (DHL) encontra-se amplamente distribuída no citosol de todas as células do corpo humano e participa da via glicolítica. É tetramérica, apresentando duas subunidades ativas, H (coração) e M (músculo). Combinações de subunidades produzem cinco isoenzimas: chamadas LD1 ou HHHH, LD2 ou HHHM, LD3 ou HHMM, LD4 ou HMMM e LD5 ou MMMM (a mais encontrada no fígado)[1].

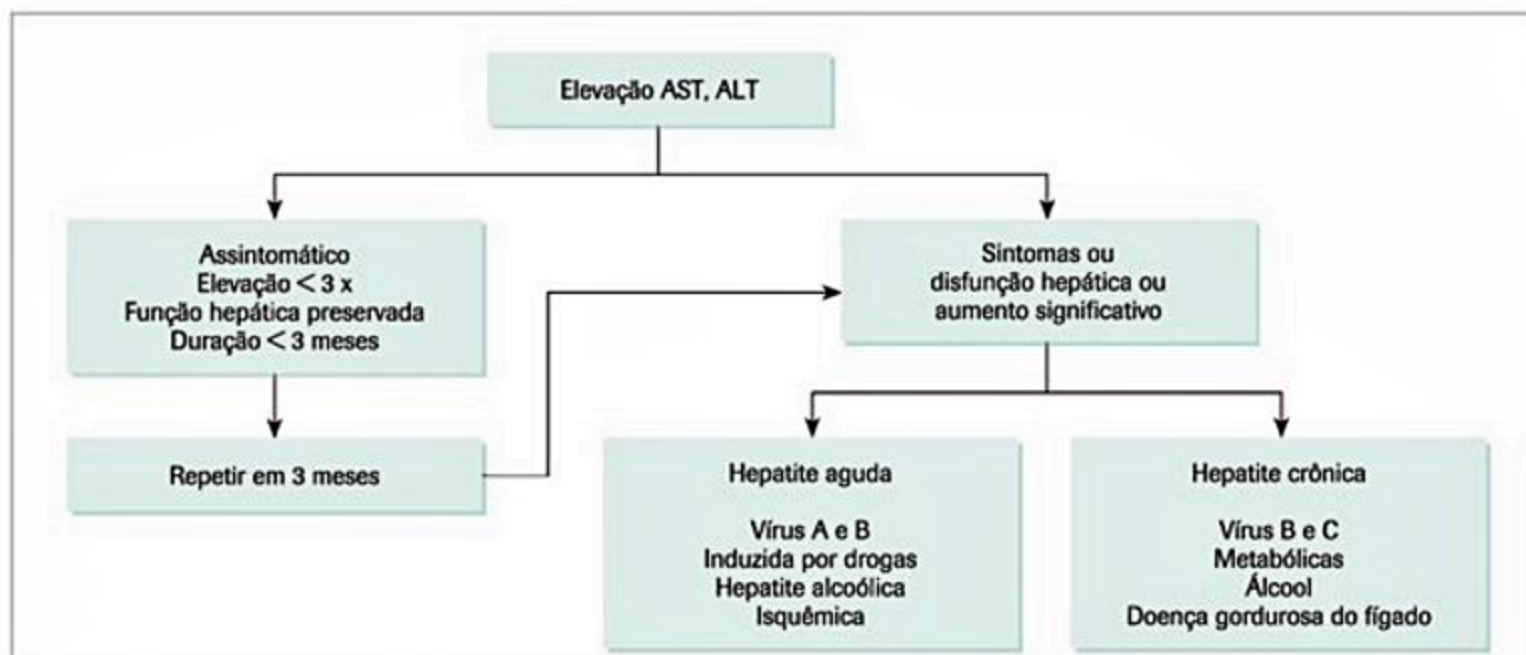



Figura 1. Algoritmo simplificado para investigação de elevação AST/ALT.

Técnica

A atividade pode ser mensurada por técnica cinética automatizada, tanto pela reação de lactato para piruvato como de piruvato para lactato; a maioria dos laboratórios usa a técnica de lactato para piruvato. Os valores de referência variam segundo a idade:

- Para recém-nascido: 290 a 2.000 U/L.
- De 10 dias: 180 a 430 U/L.
- Crianças de 2 a 12 anos: 110 a 295 U/L.
- Dos 12 aos 60 anos: 100 a 190 U/L.
- Acima de 60 anos: 110 a 210 U/L.

A ocorrência de hemólise, mesmo discreta, invalida o ensaio. Poucas drogas parecem interferir no exame, como o GM-CSF (fator estimulador de colônias-granulócito macrófago), que aumenta a DHL associada a leucócitos.

O aumento de DHL não é específico de dano em nenhum órgão e depende da associação de outras enzimas alteradas para sugerir o órgão de origem. DHL elevada com CK (creatinofosfocinase), ALT e AST normais ou levemente elevadas sugerem dano nos leucócitos, eritrócitos, rins, pulmão, linfonodos ou tumores. Aumento de CK, DHL e maior aumento em AST do que ALT ocorre na lesão de músculo cardíaco ou esquelético. Aumento de DHL no fígado aparece em lesão isquêmica ou tóxica, cursando com ALT e AST elevadas, mas também pode estar associado a metástases para o fígado ou icterícia obstrutiva[7].

Marcadores enzimáticos de colestase

Compreendem fosfatase alcalina, leucina aminopeptidase, 5'-nucleotidase e gama-GT.

Fosfatase alcalina

Fosfatase alcalina é o nome dado a um grupo de metaloenzimas de zinco que catalisam a hidrólise de um grande número de ésteres de fosfato orgânico. As diferentes isoenzimas são codificadas por diferentes genes e as modificações após a tradução, em cada uma delas, originam as diferentes isoformas. Ela é uma exoenzima que se liga do lado externo da membrana celular por uma âncora de glicosilfosfatidilinositol e possui associação com o sistema de transporte celular, embora sua função precisa ainda seja desconhecida. No fígado, está mais concentrada no polo biliar, sua meia-vida é de aproximadamente sete dias e a degradação independe da patência das vias biliares, seu sítio de degradação é desconhecido.

As isoenzimas podem ser divididas em: FA tecidual não específica, FA intestinal, FA placentária e FA das células germinais. Portanto, estão presentes em uma diversidade de tecidos, entretanto, são mais abundantes no fígado e nos ossos, que, juntamente com a FA presente nos rins, fazem parte do grupo da FA tecidual não específica, a que possui maior interesse clínico[8].

Embora suas diferentes isoenzimas sejam de difícil caracterização (com métodos de eletroforese), o órgão envolvido nas elevações de FA pode ser determinado pelo contexto clínico e pela associação com outras alterações laboratoriais, por exemplo, as elevações provenientes do fígado são acompanhadas por elevação da gama-GT e 5'-nucleotidase, que não estão presentes nos outros tecidos citados. No sangue, comumente, ela se liga a imunoglobulinas[9].

Técnica

A atividade de FA é mensurada empregando-se rô-nitrofenil fosfato como substrato em pH alcalino entre 9 e 11. Os valores de referência dependem da idade e do sexo. Durante a infância, os níveis elevam-se gradualmente na primeira década, atingindo níveis 3 a 4 vezes maiores que nos adultos, por causa da atividade osteoblástica (sobretudo nos meninos), voltando a aumentar a partir

dos 60 anos, principalmente em mulheres pós-menopausa, talvez em razão da calcificação[10].

Valores de referência

- Adultos:
  - Homens: 40 a 129 U/L.
  - Mulheres: 35 a 104 U/L.
- Adolescentes:
  - 13 a 17 anos (sexo masculino): inferior a 390 U/L.
  - 13 a 17 anos (sexo feminino): inferior a 187 U/L.

Elevação da FA

As causas mais comuns são doenças hepática e óssea. A atividade de FA é aumentada pelos ácidos biliares, considerados marcadores mais sensíveis e precoces de colestase, precedendo a FA. A colestase é definida por um aumento acima de duas vezes o valor da normalidade. Nas colestases, principalmente as inflamatórias, ocorre mudança na polarização do hepatócito e a FA diminui sua excreção canalicular e aumenta a secreção sinusoidal.

A FA também se eleva durante o crescimento, as fraturas ósseas, a cicatrização e no último trimestre de gestação. Sua fração intestinal (10-20%) pode estar elevada em indivíduos dos grupos sanguíneos O e B após refeições ricas em gorduras.

Diminuição da FA

A atividade da FA está diminuída na hipofosfatasemia congênita, hipotireoidismo, caquexia, hemólise, hepatite fulminante por doença de Wilson, na deficiência de zinco e magnésio ou após o uso de estrogênio, clofibrato e anticoagulantes. Sua diminuição durante o tratamento da cirrose biliar primária é um fator prognóstico[9,11].

Gamaglutamiltransferase (gama-GT)

Enzima que catalisa a transferência de uma molécula gamaglutamil de peptídeo, ou outro composto, para ele mesmo, outros peptídeos, aminoácidos ou água, com aparente função no transporte transmembrana dos aminoácidos e na hidrólise do glutation. Permanece ligada à membrana plasmática das células que têm grande capacidade de absorção ou secreção, como hepatócitos, túbulos proximais renais, células epiteliais intestinais e próstata. A atividade de gama-GT nos rins é a mais alta, mas não resulta em elevação dos níveis séricos. No fígado, é encontrada na membrana dos hepatócitos e no epitélio do ducto biliar, sendo o órgão responsável por sua elevação no sangue.

Técnica

É mensurada pela quebra de cromógeno o-carboxi, p-nitroanilina de composto glutamil por método automatizado. O valor de referência para mulheres é de 5 a 36 U/L e para homens de 8 a 61 U/L.

Elevação de gama-GT

O aumento de gama-GT pode ter duas causas: síntese *de novo* aumentada e dano à membrana do hepatócito. O uso de medicação ou substâncias químicas, colestase e regeneração celular provocam aumento da síntese *de novo*. Os níveis de gama-GT aumentam não apenas durante o dano hepático, mas também na fase de regeneração celular, por exemplo, após hepatite viral aguda ou cirrose. Também se encontra elevado nas lesões metastáticas para o fígado ou mesmo no carcinoma hepatocelular. Casos de aumento de gama-GT com ALT normal podem traduzir indução aumentada ou regeneração e aumentos maiores que três vezes nos níveis de gama-GT não devem ser atribuídos apenas à síntese *de novo*, via de regra. Mesmo um discreto dano hepático é suficiente para aumentar a gama-GT e ALT sem, contudo, causar aumento de AST. Por isso, a gama-GT é considerada um marcador sensível de dano hepático.

Nas colestases, a sensibilidade da gama-GT é até seis vezes maior do que a da fosfatase alcalina, de até 95%, pois também está presente nos colangiócitos.

No dano hepático induzido por álcool, os níveis de gama-GT são elevados, desaparecendo com a abstinência (Quadro 2). O uso de medicações deve sempre ser avaliado como causa de aumento de gama-GT, destacam-se a fenitoína, barbitúrico, carbamazepina e ácido valproico. O aumento no índice de massa corpórea também aumenta gama-GT, como ocorre na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)[12].

Leucina aminopeptidase (LAP)

Está presente principalmente no fígado e nos ductos biliares, também é encontrada no pâncreas, nas mamas, no intestino e nos rins. As aminopeptidases são localizadas no microssomo dos hepatócitos, sendo que altas atividades são observadas nos ductos biliares.

Níveis elevados são detectados principalmente nas colestases. Não está presente nos ossos; como no caso de aumento da FA com LAP normal. Na doença alcoólica, mononucleose infecciosa, pancreatite, câncer de mama e nas colagenoses do tipo vascular, os níveis de LAP estão elevados.

O valor de referência para homens é de 20 a 35 U/L, e para mulheres, 16 a 32 U/L. Não é muito utilizada na prática clínica[13].

Quadro 2. Causas do aumento ou da diminuição de gama-GT

Doenças com gama-GT aumentada	Causas de diminuição de gama-GT
Hepatocarcinoma	Uso de estrógeno
Metástase hepática	Consumo exagerado de café
Cirrose biliar primária	
Hepatite crônica	
Colestase intra-hepática	
Hepatite alcoólica	
Obstrução extra-hepática	
Cirrose	

5'-nucleotidase (5'-NU)

É encontrada no fígado, cérebro, coração, vasos sanguíneos, pâncreas e intestino. Atua na hidrólise de nucleotídeos, como a adenosina-5-fosfato, ligada à membrana canalicular e sinusoidal. Eleva-se nas mesmas condições que a FA, como colestases, doença biliar e tumores hepáticos. Sua maior utilidade é confirmar a origem hepática do aumento da FA, aumentando a especificidade. É pouco usada na prática por ser um ensaio muito caro. Seu valor de referência é de 3 a 26 U/L[11].

Método para abordar alterações na capacidade de síntese

A lesão ao parênquima hepático afeta a capacidade de síntese de proteínas essenciais, a homeostase, como os fatores de coagulação, albumina e lipoproteínas. Esses elementos fazem parte dos principais escores prognósticos para hepatopatas, como CHILD-Pugh e o model of End Stage Liver Diseases (MELD).

Fatores de coagulação

Os fatores de coagulação I (fibrinogênio), II (protrombina), V, VII e IX a XIII são sintetizados nos hepatócitos. O fator I, em menor quantidade, também é sintetizado no sistema reticuloendotelial, enquanto o fator VIII é sintetizado exclusivamente no mesmo sistema e eleva-se durante as reações de fase aguda. Portanto, o fator VIII está normal ou elevado nas doenças hepáticas. Os outros fatores estão diminuídos; os fatores XI e XII, que têm maior meia-vida, permanecem normais até um estágio bem avançado da doença hepática. Os níveis normais de fator VIII, XI e XII na doença hepática mantêm o tempo de tromboplastina parcial ativado normal na fase inicial da hepatopatia. Os fatores II, VII, IX, X e as proteínas S e C são dependentes de vitamina K, ao contrário dos fatores I, V, XI, XII e XIII, que não necessitam dela.

Técnica

O método mais comum de mensuração dos fatores da coagulação é pelo tempo de protrombina (TP), teste que avalia a taxa de conversão da protrombina em trombina que por sua vez ativará a conversão do fibrinogênio em fibrina. Isso ocorre na presença de tromboplastina (extrato tecidual), cálcio e os fatores I, II, V, VII e X da coagulação. Esse resultado pode ser dado em segundos ou pela razão com um plasma controle (INR). Serve para avaliar a ativação da via direta da coagulação, que é a mais afetada nas hepatopatias por conta da diminuição precoce do fator VII, que tem meia-vida mais curta. O valor de referência em segundos é de 12 a 15 (ou maior que 70%) e o INR entre 0,9 e 1,1[10].

Embora seja bastante utilizada na prática clínica, e seja um importante fator prognóstico das doenças hepáticas, tanto agudas como crônicas, a análise isolada do INR não é um bom preditor de sangramento ou do estado de coagulação do cirrótico, pois não leva em consideração a diminuição concomitante dos fatores pró-coagulantes nesses doentes, como as proteínas C e S. Por isso, métodos mais fidedignos de avaliação da coagulação do hepatopata vêm ganhado espaço, no qual se destaca o tromboelastograma (teste viscoelástico da hemostasia), que avalia a formação e a lise do coágulo de uma maneira mais abrangente, levando em consideração outras variáveis não mensuradas no tempo de protrombina, pois utiliza sangue total, permitindo avaliar vários elementos celulares e enzimáticos no processo de coagulação.

A tromboelastografia oferece informações sobre força e estabilidade do coágulo, quantidade de fibrina gerada e sua relação com as plaquetas, bem como o processo fibrinolítico[14,15].

Alargamento do tempo de protrombina

Os anticoagulantes cumarínicos e a deficiência da vitamina K provocam a mesma alteração pelo fato dos cumarínicos diminuírem a quantidade de vitamina K ativada.

A vitamina K é cofator da carboxilação de resíduos de ácido glutâmico, formando resíduos de ácido gamacarboxiglutâmico nos fatores II, VII, IX e X e nas proteínas C e S, essenciais para as funções normais. Portanto, para diferenciar se o alargamento no tempo de protrombina é por deficiência de vitamina K, como acontece nas colestases em que sua absorção está diminuída ou se esse alargamento é decorrente de um déficit da função hepática, pode ser feita a reposição parenteral da vitamina K por três dias (teste de Koller). Se a melhora for maior que 30% é provável que a deficiência de vitamina K estivesse envolvida na alteração do TP.

Deficiências isoladas de fatores podem ser hereditárias, porém são mais raras que as múltiplas deficiências adquiridas, conforme estão especificadas no Quadro 3.

No fígado, também são sintetizados inibidores independentes de vitamina K: antitrombina III, inibidores de proteína C, inibidor de C1-esterase, alfamacroglubulina, entre outros[2,16].

Albumina

A albumina é uma proteína extracelular de tamanho intermediário que é sintetizada apenas pelo fígado e rapidamente liberada na circulação sem armazenamento. A qualidade e a quantidade são extremamente importantes para a saúde, dadas sua variedade de funções. Possui meia-vida de aproximadamente 19 dias e valor sérico normal entre 3,5 a 4,5 g/dL. Aminoácidos específicos, corticosteroides e hormônios tireoidianos aumentam sua síntese.

É a proteína plasmática mais abundante e exerce papel preponderante na pressão coloidosmótica. Possui a habilidade de se ligar a uma variedade de substâncias, permitindo o transporte de espécies hidrofóbicas que seriam insolúveis no plasma, bem como uma série de medicamentos (alterando seu nível sérico), hormônios, ácidos graxos, bilirrubina e seus derivados, metais como cobre, ferro e mercúrio, além de se ligar a radicais livres e lipo-

polissacarídeos bacterianos, modulando a resposta inflamatória e a degradação celular[17].

Hipoalbuminemia

A hipoalbuminemia ocorre nas doenças crônicas do fígado, por causa da diminuição da sua síntese, servindo como um marcador de doença crônica avançada. Quando associada à ascite, o nível sérico pode permanecer baixo, mesmo a despeito do aumento da produção, isso ocorre pela perda de albumina para o líquido ascítico (maior distribuição), o que provoca diminuição ainda maior da pressão oncótica, agravando a ascite e perpetuando o ciclo vicioso. Além disso, na cirrose, bem como no diabetes, ocorre a diminuição da meia-vida da albumina e na funcionalidade, em razão da oxidação precoce dos sítios de ligação.

Entretanto, a hipoalbuminemia não é específica das doenças hepáticas crônicas. A síntese também está diminuída na desnutrição, nos etilistas crônicos e nos processos inflamatórios de qualquer natureza, pela ação do TNF, das interleucinas-1 e -6. Na síndrome nefrótica ou enteropatia perdedora de proteína, há perda urinária e intestinal, respectivamente, com consequente hipoalbuminemia[7].

Globulinas

As globulinas do tipo alfa e beta são sintetizadas no fígado, enquanto as gamaglobulinas (imunoglobulinas) são produzidas pelos linfócitos B. Isso permite um traçado eletroforético característico no hepatopata, com diminuição e fusão das alfa e betaglobulinas e aumento da fração gama.

Nas doenças hepáticas crônicas e em estágios tardios de doença hepática aguda ou subaguda observam-se elevações nas gamaglobulinas associados à exposição persistente a antígenos por deficiência do sistema retículo endotelial e a hiperreatividade global do sistema imunológico.

Por sua vez, as imunoglobulinas podem apresentar proporções alteradas, e embora não específicas, tais proporções podem sugerir uma doença. A hipergamaglobulinemia policlonal está presente em cerca de 80% dos casos de hepatite autoimune, já o diagnóstico sorológico específico por anticorpo antinúcleo, antimúsculo liso ou anti-LKM está presente em aproximadamente metade dos casos.

Na cirrose, podem ser encontradas tanto IgG como IgA elevadas. Na esteato-hepatite pode-se encontrar elevação mais discreta das IgA e IgG, porém se associada à ingestão de álcool ou drogas, a IgA terá elevação mais intensa. Já a elevação de IgM, no contexto da colestase, sugere cirrose biliar primária, que possui o anticorpo antimitocondria como marcador específico.

Quadro 3. Causas adquiridas de tempo de protrombina (TP) e de tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA) prolongados

TP inicialmente alterado	Fatores alterados	TTPA inicialmente alterado	Fatores alterados
Deficiência de vitamina K e cumarínicos	II, VII, IX, X, proteínas C e S	Heparina	IIa, Xa, IXa, XIIa e VIIa
Disfunção hepática	Todos, exceto VIII	Anticoagulante lúpico	Inibe cofator de fosfolipídeo
Coagulação intravascular disseminada (CIVD)	Todos e o VIII	Proteinúria	XI, XII
Amiloidose	Fator X		

Ferro e ferritina

O hepatócito é local de síntese de transferrina e armazenamento de ferro na forma de ferritina ou de hemossiderina. A ferritina é uma proteína de fase aguda, elevando-se em processos inflamatórios variados.

A elevação do ferro que geralmente corresponde a aumento na ferritina é encontrada primariamente na hemocromatose hereditária e secundariamente na hepatite viral, necrose hepática, doença hepática por álcool etc. A lesão estrutural do hepatócito provoca liberação de ferro da célula com aumento sérico.

A diminuição do ferro aparece em infecções, inflamação crônica, neoplasias, dieta deficiente em ferro, síntese diminuída de transferrina e perda sanguínea[10].

Técnica

A quantificação do ferro é feita por método colorimétrico automatizado; os valores de referência para homens são de 59 a 158 mcg/dL e, para mulheres, de 37 a 145 mcg/dL. A quantificação de ferritina é por método imunoturbidimétrico; os valores de referência são de 15 a 150 etag/mL para mulheres e de 30 a 400 etag/mL para homens. A transferrina é determinada por método imunoturbidimétrico, sendo o valor de referência de 200 a 360 mg/dL.

Colesterol

Elevação de colesterol pode ser observada nas colestases intra e extra-hepáticas, pelo aumento da síntese no hepatócito e na parede intestinal, e pela retenção dos lipídios biliares. Aumento importante é detectado na cirrose biliar primária. Contudo, quando o dano hepático é grave, tal como ocorre na cirrose, há diminuição na síntese de colesterol.

A técnica empregada para a quantificação do colesterol sérico é enzimática colorimétrica. Os valores de referência para adultos com mais de 20 anos são inferiores a 200 mg/dL; quando acima de 240 mg/dL, são considerados elevados[10].

Alfafetoproteína

Glicoproteína oncofetal, de função desconhecida, que não é produzida pelos hepatócitos diferenciados, mas ape-

nas pelas células precursoras hepáticas ou tumorais. Tem meia-vida de cinco dias e são considerados valores dentro da normalidade o nível sérico de até 15 ng/mL.

Embora possa estar discretamente elevada nos processos inflamatórios ou regenerativos do fígado, até mesmo na cirrose, a elevação acentuada levanta a suspeita de carcinoma hepatocelular (CHC). Por isso, é utilizada como rastreio complementar de CHC (juntamente com ultrassonografia), nos pacientes sob risco e como fator prognóstico (escore de CLIP – Cancer of the Liver Italian Program) ou de controle de tratamento nos casos já diagnosticados.

É pouco sensível, chegando a apenas 25% em tumores < 3 cm e 52% nos > 3 cm e a magnitude da elevação tem correlação com o tamanho do tumor, embora com dados controversos[18].

Colinesterase e pseudocolinesterase

São duas enzimas diferentes que têm a capacidade de quebrar a acetilcolina: a colinesterase quebra a acetilcolina e tem grande atividade no sistema nervoso central, eritrócitos, pulmão e baço; a pseudocolinesterase, cuja função normal não é conhecida, está presente no soro. A pseudocolinesterase produzida nos ribossomos e no retículo endoplasmático rugoso do hepatócito quebra a succinilcolina, um relaxante muscular de uso operatório. A pseudocolinesterase tem variantes genéticas com afinidade menor para a acetilcolina em comparação com a forma usual U. Essas variantes são chamadas A (atípicas), F (resistente ao fluoreto) e S (silenciosa). Na forma S, as mutações causam ausência da atividade enzimática ou ausência de síntese da pseudocolinesterase.

Técnica

A atividade de pseudocolinesterase plasmática é mensurada por método enzimático, usando-se butiriltiocolina. Os valores de referência são:

- Crianças e adultos com mais de 40 anos: 5.300 a 12.900 U/L.
- Mulheres de 16 a 39 anos, não grávidas e sem contraceptivos hormonais: 4.300 a 11.200 U/L.
- Mulheres de 18 a 41 anos, grávidas ou em uso de contraceptivos hormonais: 3.600 a 9.100 U/L.

É utilizada para monitorar exposição a inseticidas organofosforados e inibidores irreversíveis da colinesterase e pseudocolinesterase. A atividade está reduzida quando:

- Há diminuição de síntese pelos hepatócitos.
- Na doença hepática: hepatite aguda (necrótica) grave, hepatite crônica, doença hepática alcoólica crônica, cirrose hepática, fígado cardíaco, abscesso hepático, tumores hepáticos e metastáticos, dano hepático tóxico.
- Atividade reduzida constante de ChE sugere mau prognóstico.
- Medicamentos: citostáticos, contraceptivos, estreptoquinase, parassimpaticomiméticos, glicocorticoides, administração de albumina, entre outros.
- Inflamação: enterite, colite, tuberculose, triquinose, polimiosite, infecções, queimadura, irradiação etc.
- Tumores: carcinomas, doença de Hodgkin, leucemias.
- Síndrome do estresse pós-operatório.
- Redução importante nos derrames pleurais de origem carcinomatosa e tuberculosa e nas ascites. Na desnutrição, também há diminuição da atividade de ChE.

Aumento da atividade de ChE pode ocorrer na doença hepática gordurosa, obesidade, diabete melito, enteropatia exsudativa, síndrome nefrótica, hipertireoidismo e icterícia obstrutiva crônica[6].

Métodos para abordar alterações na excreção

Dependendo do grau de lesão hepática e progressão, as funções celulares são afetadas com evidência clínica. Portanto, diminuição na capacidade de excreção hepática pode ser considerada critério de dano parenquimatoso. As alterações de excreção tanto podem ser de *clearance* endógeno, excretando produtos finais do metabolismo, como exógeno, de eliminação de substâncias usadas para avaliação funcional do fígado.

Bilirrubina

A bilirrubina é o maior produto do metabolismo do heme, presente na hemoglobina, na mioglobina e nos citocromos. Cerca de 250 a 350 mg de bilirrubina são produzidas diariamente no adulto, sendo a maior parte resultante do *turnover* de hemácias senis. No baço, a meta-hemoglobina das hemácias é quebrada em globina e heme. O anel de porfirina do heme é oxidado por oxigenase heme microssomal, produzindo biliverdina. A biliverdina redutase reduz a biliverdina em bilirrubina não conjugada, que é transportada até o fígado na maior parte associada à albumina; apenas pequena fração é de bilirrubina livre. No fígado, tanto a bilirrubina livre como a ligada à albumina entram no espaço de Disse. A bilirrubina livre liga-se às proteínas Y e Z e à ligandina, sendo transportada para o retículo endoplasmático para conjugação. UDP-glucuronil-transferase 1 catalisa a reação de conjugação com ácido glucorônico, produzindo mono- e diglucoronatos de bilirrubina.

No íleo distal e no cólon, a bilirrubina excretada é convertida em urobilinogênio pelas bactérias colônicas e cerca de 80% é excretado nas fezes (conferindo coloração característica), enquanto o restante é passivamente absorvido para ser novamente excretado pelo fígado, sendo uma fração mínima excretada pela urina.

Mutações no gene que codifica a enzima UDP-glucuronil-transferase 1 estão envolvidas nas síndromes de Gilbert e de Crigler-Najjar. A bilirrubina conjugada é excretada na bile pelo sistema transportador de ânion orgânico multiespecífico canalicular; defeitos no gene que codifica esta enzima causam a síndrome de Dubin-John-

son. Defeito desconhecido na excreção da bilirrubina é responsável pela síndrome de Rotor.

Técnica

A bilirrubina é mensurada por método colorimétrico com diazotização ou cromatografia. A bilirrubina direta (conjugada, solúvel na água) pode ser determinada diretamente. A diferença entre a bilirrubina total e a direta é o valor da bilirrubina indireta (insolúvel na água, primária ou ligada à albumina). No soro, também está presente a deltabilirrubina, também solúvel na água. Os valores de referência são de até 1 mg/dL para a bilirrubina total, de 0,1 a 0,5 mg/dL para a bilirrubina direta e de até 0,5 mg/dL para bilirrubina indireta (Figura 2).

Aumento das bilirrubinas

As hiperbilirrubinemias ocorrem por aumento da produção,da incapacidade de conjugação ou da lesão dos hepatócitos e canalículos biliares. Podem ser divididas em icterícias pré, intra e pós-hepáticas.

Na icterícia pré-hepática (hemólise), há produção aumentada de bilirrubina indireta com aumento transitório de bilirrubina indireta, cursando com função hepática normal. O diagnóstico diferencial entre icterícia intra-hepática (lesão hepatocelular) da icterícia pós-hepática (colestase) não é difícil na maioria dos casos, ambas com aumento da bilirrubina direta. Na lesão hepatocelular, as transaminases estão elevadas e as enzimas canaliculares (gama-GT e fosfatase alcalina) normais ou ligeiramente elevadas, enquanto na colestase o padrão é inverso, porém há casos com padrão misto. Na hepatite colestática e na obstrução extra-hepática precoce, o padrão enzimático pode se sobrepor.

Os exames de imagem são necessários para determinar se a colestase é intra ou extra-hepática, com a biópsia auxiliando no diagnóstico histológico definitivo.

Dada a grande capacidade hepática de excreção de bilirrubina, a elevação é tardia nas hepatopatias e possui baixa sensibilidade. Ainda mais tardio é a icterícia clínica, que normalmente, só é detectada com níveis de bilirrubina a partir de 2,5 mg/dL.

Pigmentos biliares na urina

Normalmente, a bilirrubina não é detectada na urina; contudo, na doença hepatobiliar, a bilirrubina conjugada pode ser observada na urina. Icterícia sem bilirrubinúria sugere aumento de bilirrubina indireta. Entretanto, parte da bilirrubina direta também pode se ligar à albumina e não ser excretada na urina, isso explica a diminuição tardia da bilirrubina direta nas colestases, pois a albumina tem a meia-vida muito mais longa.

O urobilinogênio excretado na urina aparece em alterações importantes do sistema hepatobiliar[10,19].

Ácidos biliares

São sintetizados nos hepatócitos a partir do colesterol e secretados na bile. Também servem para avaliar a capacidade de excreção biliar e estimar a função hepática. Além disso, são mais específicos para as doenças hepáticas, pois não aumentam na hemólise. Entretanto, são pouco usados na prática clínica, e ganham importância nas doenças em que o nível é prognóstico, como na colestase da gravidez.

É bastante sensível para o diagnóstico de colestases em que a correspondência com a histologia chega a 96%. Idealmente deveria ser dosado 2 horas após a refeição, mas por questão de reprodutibilidade, muitas vezes é dosado em jejum.

Figura 2. Metabolismo da bilirrubina.

Cobre

Substância endógena secretada pela bile, o cobre encontra-se elevado nas colestases, icterícia obstrutiva, colangite biliar primária, tumores malignos, Kwashiorkor, insuficiência do pâncreas exócrino, uso de estrógeno e no último trimestre de gestação. Está diminuído na doença de Wilson. A quantificação é por espectrofotometria de absorção atômica. Os valores de referência no adulto são de 70 a 160 ug/dL.

Verde de indocianina

Substâncias exógenas que são depuradas exclusivamente pelos hepatócitos podem ser usadas para avaliar a capacidade de captação e excreção do fígado. É o caso do teste do verde de indocianina, que é infundido via intravenosa

e mensurado em 20 minutos. Depois por exame de sangue ou densitometria é captado pelos hepatócitos e excretado na bile inalterado, sem depender de biotransformação. Sua depuração depende do fluxo sanguíneo, que, por sua vez, é avaliado indiretamente nesse teste. A taxa de excreção pode ser utilizada como preditora da função hepática remanescente nos casos de hepatectomia.

Outros

O teste de capacidade de eliminação da galactose é utilizado para avaliar a capacidade de metabolização hepática, pois avalia a conversão da galactose em glucose pelo hepatócito. Apos a infusão intravenosa da galactose, até 90% deve ser metabolizada em um fígado saudável após 45 minutos (avaliado no sangue ou na urina). Tem a vantagem de não ser influenciada pela perfusão hepática e de ser uma substância segura, sem interferência com outros metabólitos ou efeitos colaterais importantes. O teste de antipirina funciona de forma análoga.

Marcadores não invasivos de fibrose hepática

Existem diversos testes disponíveis para a avaliação do grau de fibrose hepática, todos na tentativa de, em algumas situações, substituir a necessidade da biópsia hepática, por esta ser um exame invasivo, com risco de complicações e representativo de apenas uma microscópica parte do fígado.

Podem ser usados marcadores diretos, que representam os componentes da matriz extracelular; ou indiretos, que usam os marcadores laboratoriais de rotina para estimar o dano hepático. Geralmente, são usados em conjunto para melhorar a *performance*.

Isoladamente, o hialuronato é o mais validado e possui o valor preditivo negativo de 98% e pode ser usado para excluir o diagnóstico de fibrose avançada. Dos testes combinados, APRI (*AST to platelets ratio index*) e Fibrotest® (Fibrosure, nos Estrados Unidos) são os mais utilizados.

O índice APRI é calculado pela razão entre o valor de AST dividido pelo limite superior da normalidade e o número de plaquetas (109/L) vezes 100. Valores acima de 0,5 tiveram a sensibilidade de 81%, com especificidade de apenas 50% para predizer fibrose avançada (Metavir $\geq$ F2), com o ponto de corte de 1 a sensibilidade foi 76% e a especificidade de 71% em metanálise realizada em 2007. Resultados semelhantes foram encontrados com o Forn índex que utiliza idade, gama-GT, colesterol e plaquetas como variáveis. Ou o FIB 4 e o Lok *index*, que tentam aprimorar o APRI associado à razão entre AST/ALT e o INR. Em geral, os estudos concluíram que esses índices não tinham acurácia suficiente para prescindir da biópsia hepática.

O fibrotest utiliza haptoglobina, bilirrubina, gama-GT, apolipoproteína-A e alfa-2-macroglobulina como variáveis, com a acurácia geral de 90% para o diagnóstico de cirrose, levando em consideração diferentes causas. Semelhante ao desempenho do ELF® (*Enhanced Liver Fibrosis*) que leva em consideração os valores de hialurônio, colágeno tipo III, idade e inibidores de metaloproteinases (TIMPs). Embora esses testes possuam boa acurácia para determinação de cirrose, não conseguem discriminar os diferentes estágios de fibrose anteriores à cirrose e também são afetados por diversos confundidores, como inflamação ou fibrose extra-hepática, doença renal ou período pós-prandial[20].

Considerações finais

Muitos dos testes aqui descritos não são utilizados na prática clínica, porém podem ser de auxílio em pesquisa e podem ser citados em artigos internacionais.

É importante conhecer bem as alterações enzimáticas e laboratoriais mais frequentes nas doenças hepáticas e a correlação com o tipo de lesão. A relação AST/ALT permite diagnóstico diferencial, bem como avaliar a gravidade da lesão; o mesmo quanto aos níveis de FA e bilirrubinas.

Os escores prognósticos mais utilizados na avaliação de cirróticos utilizam os exames citados neste capítulo. O escore de Child-Pugh, que utiliza os valores de bilirrubina, albumina e o INR (além de parâmetros clínicos) e o MELD (*Model for end-stage liver diseases*) que utiliza INR, bilirrubina e creatinina.

Não existe um único teste capaz de avaliar a função hepática como um todo, dadas a diversidade e a complexidade do seu funcionamento. Mas a análise de múltiplos testes a partir de uma cuidadosa avaliação clínica permite o correto diagnóstico.

Referências bibliográficas

1. Kuntz E, Kuntz HD, editors. Hepatology: Principles and Practice. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
2. Limdi JK, Hyde GM. Evaluation of abnormal liver function tests. Posgrad Med J. 2003;79:307-12.
3. Dutta A, Saha C, Johnson CS, Chalasani N. Variability in the upper limit of normal for serum alanine aminotransferase levels: a statewide study. Hepatology. 2009;50:1957.
4. Hoekstra LT, de Graaf W, Nibourg GA, Heger M, Bennink RJ, Stieger B, van Gulik TM. Physiological and Biochemical basis of clinical liver function tests. Ann Surg. 2013;257(1):27-34.
5. Kang KS. Abnormality on liver function test. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2013;16:225-32.
6. Lee TH, Kim WR, Poterucha JJ. Evaluation of elevated liver enzymes. Clin Liver Dis. 2012;16:183-98.
7. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. Blackwell Publishing; 2002.
8. Negrão MR, Martins MJ, Ramos E, Hipolito-Reis C, Azevedo I. Fosfatase alcalina serica humana e envelhecimento. Acta Med Portuguesa. 2003;16:395-400.
9. Poupon R. Liver alkaline phosphatase: a missing link between choleresis and biliary inflammation. Hepatology. 2015;61(6):2080-90.
10. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of liver function. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New york: McGraw-Hill; 2005.
11. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. NEJM. 2000;342(17):1266-71.
12. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. Med Clin N Am. 2014;98(1):1-16.
13. Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF, editors. Schiff's diseases of the liver. 11th ed. 2012.
14. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, Leebeek FW. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. Hepatology. 2006;44(1):53-61.
15. Wegner J, Popovsky MA. Clinical utility of thromboelastography: one size does not fit all. Semin Thromb Hemost. 2010;36 699-706.
16. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation in Liver Disease Group. Coagulation disorders and hemostasis in

liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. Hepatology. 2006;44(4):1039-46.
17. Arroyo V, García-Martinez R, Salvatella X. Human serum albumin, systemic inflamation, and cirrhosis. J Hepatol. 2014;61(2):396-407.
18. Laboratory Guidelines for serological testing for suspected viral hepatits, March 1997. Alberta Medical Association. Reviewed Jun 2002.
19. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. World J Gastroenterol. 2013;19(38):6398-407.
20. Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs A. Non-invasive assesment of liver fibrosis. Ann Gastroenterol. 2102;25:218-31.
21. Bertino G, Calvagno GS. Hepatocellualar carcinoma serum markers. Sem Oncology. 2012;39(4):410-33.

Métodos de Avaliação Funcional do Trato Gastrintestinal

5

Ivanna Beserra Santos
Natália Sousa Freitas Queiroz
Cláudia Cristina de Sá
Tomás Navarro-Rodriguez

SUMÁRIO

Introdução

Com certa frequência, o médico se depara com pacientes apresentando alterações funcionais do trato gastrintestinal, sem que os métodos de imagem ou laboratoriais permitam o diagnóstico. Não é infrequente a presença de alterações na motilidade gastrintestinal como responsável pelo surgimento de uma variedade de sintomas, cujo diagnóstico é um desafio para o clínico.

Assim, os métodos de avaliação funcional do trato gastrintestinal se tornaram importantes, tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento desses pacientes. A seguir, serão descritos os principais exames usados para este fim.

Esôfago

A função primária do esôfago é transportar o material deglutido até o estômago e prevenir o refluxo do conteúdo gástrico para o próprio esôfago e as vias respiratórias. Para isso, ocorre ação combinada entre atividade muscular do esfíncter superior do esôfago (ESE), corpo esofágico e esfíncter inferior do esôfago (EIE), coordenada pelo plexo nervoso do sistema entérico e do sistema nervoso central. Esses movimentos sincrônicos de peristalse esofágica e relaxamento dos esfíncteres permitem a passagem efetiva do bolo alimentar até o estômago com mínima estase em corpo esofágico. Defeitos nesse delicado sistema podem causar prejuízo no transporte do bolo alimentar, espasmos musculares do esôfago e ausência de clareamento do refluxato, que podem provocar sintomas como disfagia, pirose, regurgitação e dor torácica.

Os testes funcionais do esôfago podem ser úteis na avaliação de sintomas do trato gastrintestinal. Entre eles, destacam-se a manometria esofágica convencional, a de alta resolução, cuja diferença principal está no número de sensores/canais (4 a 8 sensores/canais de pressão na primeira e 20 a 36 canais/canais na segunda, separados por intervalos menores), bem como a pHmetria e a impedanciometria esofágica.

Manometria convencional

O estudo da função motora dos esfíncteres e da peristalse do corpo esofágico é possível graças à manometria esofágica, um exame complementar para o diagnóstico de doenças motoras do esôfago e no acompanhamento terapêutico. Ela mede a amplitude e o tempo das mudanças pressóricas no esôfago que refletem a força e o intervalo de contração e relaxamento dos músculos circulares do esôfago e de seus esfíncteres (ESE e EIE).

O equipamento consiste em sondas para captação de pressões, sistema de infusão de água baseado em bomba de pressão de nitrogênio ou compressor elétrico, transdutores de pressão e polígrafo, bem como um computador com programa correspondente ao método da manometria. As sondas podem ser de estado sólido ou com orifícios laterais para a perfusão contínua de água.

Indicações da manometria

- Avaliar disfagia de causa obscura.
- Estabelecer diagnóstico de acalásia.
- Avaliar dor torácica de origem não cardíaca.
- Avaliar envolvimento esofágico em doenças sistêmicas, como doença do tecido conjuntivo.

- Na suspeita de desordem generalizada da motilidade gastrintestinal.
- Localizar EIE para locar cateter de pHmetria.
- Avaliar função motora antes da fundoplicatura.
- Avaliar disfagia após fundoplicatura.

Contraindicações relativas da manometria

- Estenoses ou obstruções esofágicas.
- Estados pós-sedação.
- Cirurgias nasais recentes.
- Divertículos faringoesofágicos.

Técnica

- Preparo do paciente: jejum mínimo de 6 horas, podendo ser estendido para 12 horas na suspeita ou no diagnóstico de megaesôfago. Suspender, três dias antes, medicações que alterem a motilidade do esôfago (Quadro 1). Todos os medicamentos em uso devem ser registrados. Orientar o paciente quanto à técnica a ser empregada e obter consentimento informado. Deve ser avisado que congestão nasal, epistaxe e dor na garganta podem ocorrer após o exame, tendo curso limitado. Se houver uso de sedação, esta deverá ser registrada. Sugere-se a avaliação prévia de endoscopia digestiva alta (EDA) e/ou radiologia contrastada para avaliar possíveis alterações anatômicas, como obstruções ou divertículos.
- Preparação do aparelho: as sondas devem estar adequadamente higienizadas para evitar transmissão de doenças e os aparelhos devem ser calibrados antes da sondagem do paciente.
- Passagem da sonda: após a aplicação de gel anestésico na narina, a sonda é introduzida por aproximadamente 10 cm. A sonda pode ser introduzida pela boca, porém gera maior incômodo e aumenta o risco de danos provocados por mordedura do paciente. Pode-se oferecer água nesta fase para facilitar a introdução da sonda, que é, então, introduzida até o estômago. O posicionamento no estômago é verificado pela inspiração profunda: se houver aumento de pressão, significa que a sonda está abaixo do diafragma. Uma vez posicionada, inicia-se o exame com o paciente em posição supina.
- Realização do estudo: o método aplicado depende do tipo de sonda usada. Existem três tipos de sonda: de perfusão (perfusão contínua de água bidestilada), de estado sólido e *dent sleeve*. No primeiro e no segundo casos, traciona-se a sonda a cada 0,5 a 1 cm, e avaliam-se as ondas de contração. A diferença entre elas é que, no segundo caso, o paciente pode ser mudado de posição sem comprometimento dos resultados. No último caso, a sonda realiza medidas de pressão na extensão de 6 cm simultaneamente. Tanto a de estado sólido quanto a *dent sleeve* são úteis principalmente na avaliação dos esfíncteres, em especial do esfíncter superior.
- Tracionando-se a sonda centímetro por centímetro, observa-se a passagem da zona de baixa pressão (intragástrica) para a zona de elevada pressão, que corresponde à associação da pressão do EIE e do diafragma; esta é a pressão respiratória média (PRM). Mantendo a tração da sonda, observa-se posteriormente o ponto de inversão de pressão (PIP), que corresponde à passagem dos canais em estudo para a região intratorácica – ou seja, durante a inspiração, a onda que antes era positiva (intragástrica) passa a ser negativa (intratorácica) (Figura 1). Após analisadas as pressões do esfíncter, procede-se à análise do relaxamento com 5 a 10 deglutições úmidas (3 a 5 mL de água), com intervalo de 20 a 30 segundos.

Uma vez determinado o fim do EIE, posiciona-se um dos canais distais a 3 cm acima da borda superior, e outros dois canais distando 5 cm entre si, ou seja, analisa-se o corpo esofágico a 3, 8 e 13 cm acima da borda superior do esfíncter inferior do esôfago. Realizam-se 10 deglutições com 3 a 5 mL de água (deglutições úmidas), com intervalo de 20 a 30 segundos entre elas. Caso nenhuma onda peristáltica seja registrada, deve-se solicitar que o paciente tussa para checar os canais.

A sonda é então tracionada até o esfíncter superior do esôfago, indentificado pela zona de maior pressão de repouso e, posteriormente, avaliando-se o relaxamento com deglutições. Esta análise deve acompanhar a avaliação das contrações da faringe e a coordenação com a abertura do ESE, bem como a propagação da onda de contração para o corpo esofágico.

Quadro 1. Drogas e substâncias que alteram a motilidade esofágica

Aumentam a pressão do EIE	Diminuem a pressão do EIE
Bromoprida	Bloqueadores dos canais de cálcio
Domperidona	Morfina
Metoclopramida	Benzodiazepínicos
Cisaprida	Barbitúricos
Betabloqueadores	Tabagismo
	Teofilina
	Progesterona
	Gorduras
	Chocolate
	Cafeína
	Serotonina/dopamina

Análise dos registros

Esfíncter inferior do esôfago (Figura 1)

Compreende a avaliação das médias de pressões de quatro canais radiais: a pressão expiratória máxima (PEM), que representa o componente do esfíncter inferior do esôfago isoladamente. Posteriormente, avalia-se o relaxamento do esfíncter inferior, observar a presença ou não de pressão residual em relação ao basal intragástrico (Tabela 1). Outra avaliação importante é o comprimento da porção intragástrica do EIE, pois age na contenção do refluxo. Nos casos com hérnia de hiato, muitas vezes a posição do esfíncter é totalmente intratorácica, favorecendo o refluxo gastroesofágico.

Figura 1. Traçado da manometria esofágica: esfíncter inferior do esôfago.

Corpo esofágico

Compreende a análise da amplitude das ondas, a duração e a velocidade de propagação, devendo ser descrita a presença de peristalse, ondas sincrônicas e a quantificação (porcentagem de ondas sincrônicas nas 10 deglutições), ondas repetitivas, espontâneas (sem deglutição associada) e falhas de condução (Figura 2).

Esfíncter superior do esôfago

Seu estudo não é adequado pelos métodos de tração contínua, sendo mais bem estudado com sonda *dent sleeve*. Analisam-se o tamanho, a amplitude média de quatro canais e a abertura do ESE. Avalia-se também a coordenação do fechamento com a contração faríngea, após uma deglutição úmida (Figura 3).

Tabela 1. Valores de normalidade da manometria convencional

Esfíncter inferior do esôfago (Richter, 2001)	
Pressão média	10 a 45 mmHg
Tempo de relaxamento	> 6 segundos
Pressão residual durante relaxamento	< 8 mmHg
Corpo esofágico (Consenso Chicago, 2013)	
Pressão mediodistal	40 a 180 mmHg
Velocidade de condução	< 8 segundos
Esfíncter superior do esôfago (Richter, 1987)	
Pressão média	29 a 120 mmHg
Pressão residual durante relaxamento	< 5 mmHg

Definições das anormalidades manométricas

Para caracterizar determinada alteração específica na manometria, é necessário conhecer as definições que seguem:

- relaxamento incompleto do EIE: quando a pressão residual é maior que 8 mmHg em relação à basal gástrica, após uma deglutição úmida;
- distúrbio do relaxamento do EIE: considerando o tempo normal de relaxamento de 6 a 10 segundos, relaxamentos curtos, ou seja, menores que 6 segundos, podem levar à lentificação do esvaziamento esofágico. Pode ser um achado isolado, ou estar acompanhado por distúrbios motores do corpo esofágico;
- contrações inefetivas, ondas de baixa amplitude: contrações com amplitudes menores que 30 mmHg;
- falhas de condução: quando há ausência de ondas de contração ou quando a amplitude da onda é menor que 15 mmHg, podendo ser segmentar ou em toda a extensão esofágica;
- contrações simultâneas: quando há velocidade de propagação da onda maior que 8 cm/segundo, podendo ser segmentares (registro em dois canais consecutivos) ou globais (quando ocorre em todos os segmentos esofágicos);
- aperistalse: presença de ondas com amplitude menor que 15 mmHg ou contrações sincrônicas em todas as deglutições;
- contrações iterativas ou repetitivas: após uma deglutição, há, em um determinado segmento, a presença de várias ondas de contração, geralmente decrescentes.

Figura 2. Corpo esofágico.

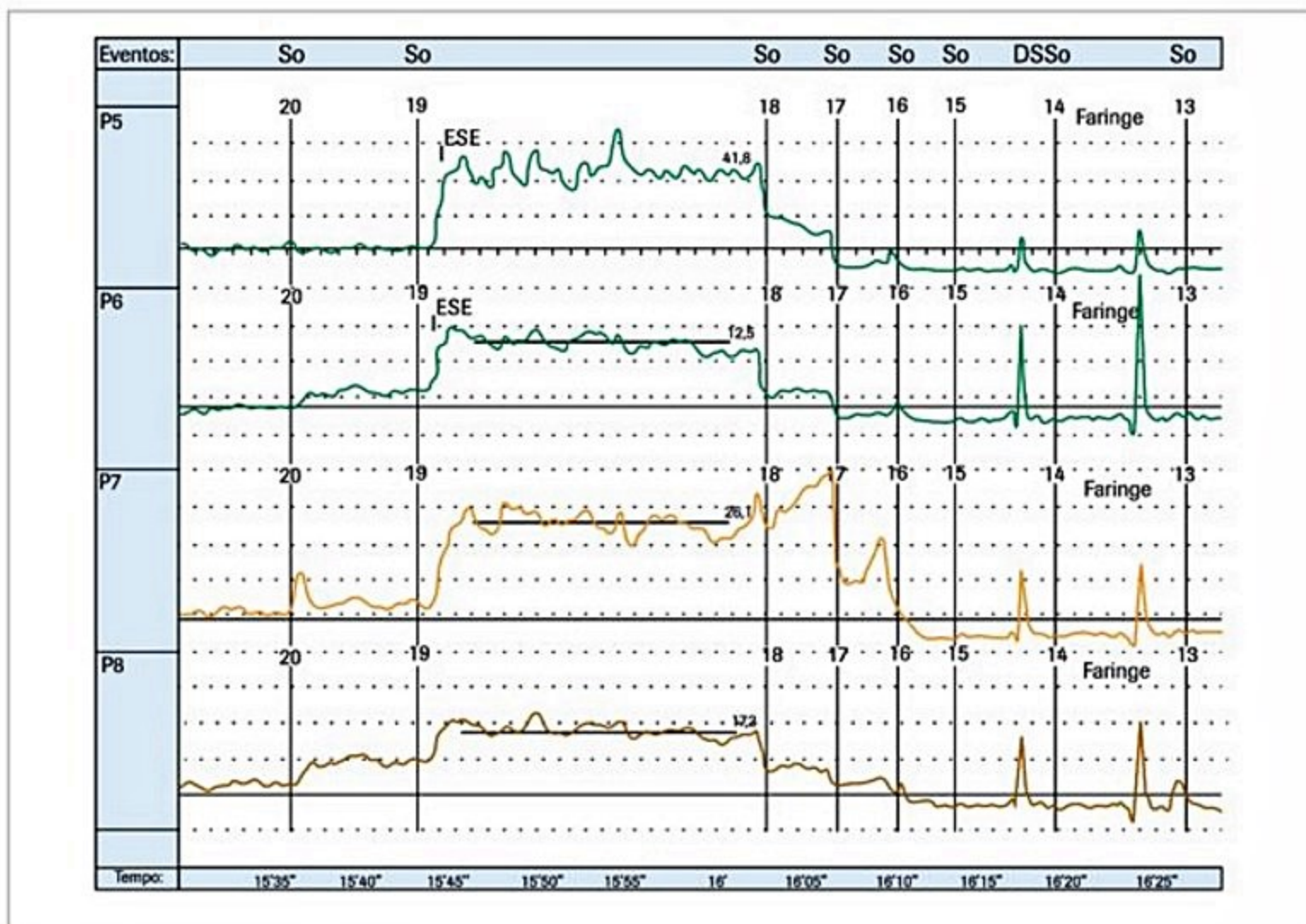



Figura 3. Esfíncter superior do esôfago.

De acordo com os achados manométricos, são inferidos defeitos funcionais e, consequentemente, diagnóstico clínico, como demonstrado na Tabela 2.

Manometria de alta resolução

Recentemente, a manometria de alta resolução (MAR) tornou-se disponível para a avaliação da motilidade esofágica. A sonda da MAR é composta por vários sensores de pressão estreitamente espaçados, geralmente com 1 cm de distância entre eles, registrando a pressão esofágica, sem lacunas significativas, dos dados ao longo do comprimento de todo o esôfago. As pressões obtidas são representadas graficamente e depois transformadas em imagens, que são representações espaço-temporais das pressões esofágicas codificadas por cores (Figura 4).

As principais vantagens da MAR em relação à manometria convencional são:

- permite uma localização mais fácil e imediata de marcos anatômicos, como os esfíncteres superior e inferior;
- é possível a aquisição simultânea de dados referentes ao esfíncter superior, corpo esofágico e esfíncter inferior do esôfago;
- proporciona maior conforto ao paciente em virtude do tempo reduzido do exame e da não necessidade de tração do cateter a cada centímetro;
- não sofre influência de artefatos de movimento.

Tabela 2. Critérios diagnósticos de alterações na motilidade esofágica

Defeitos funcionais	Diagnóstico	Achados manométricos
Aperistalse	Acalásia	Ausência de peristalse PEM > 45 mmHg Relaxamento incompleto ou distúrbio de relaxamento do EIE
Motilidade incoordenada	Espasmo esofagiano difuso	> 20% de ondas simultâneas > 30 mmHg Contração com duração prolongada Relaxamento incompleto do EIE
Hipercontratilidade	Esôfago quebra-nozes	Aumento na amplitude da onda de terço mediodistal (> 180 mmHg)
	Hipertonia do EIE	PEM > 45 mmHg Relaxamento completo do EIE
Hipocontratilidade	Motilidade esofageana ineficaz	> 30% de ondas simultâneas com amplitude < 30 mmHg
	Hipotonia do EIE	PEM < 10 mmHg

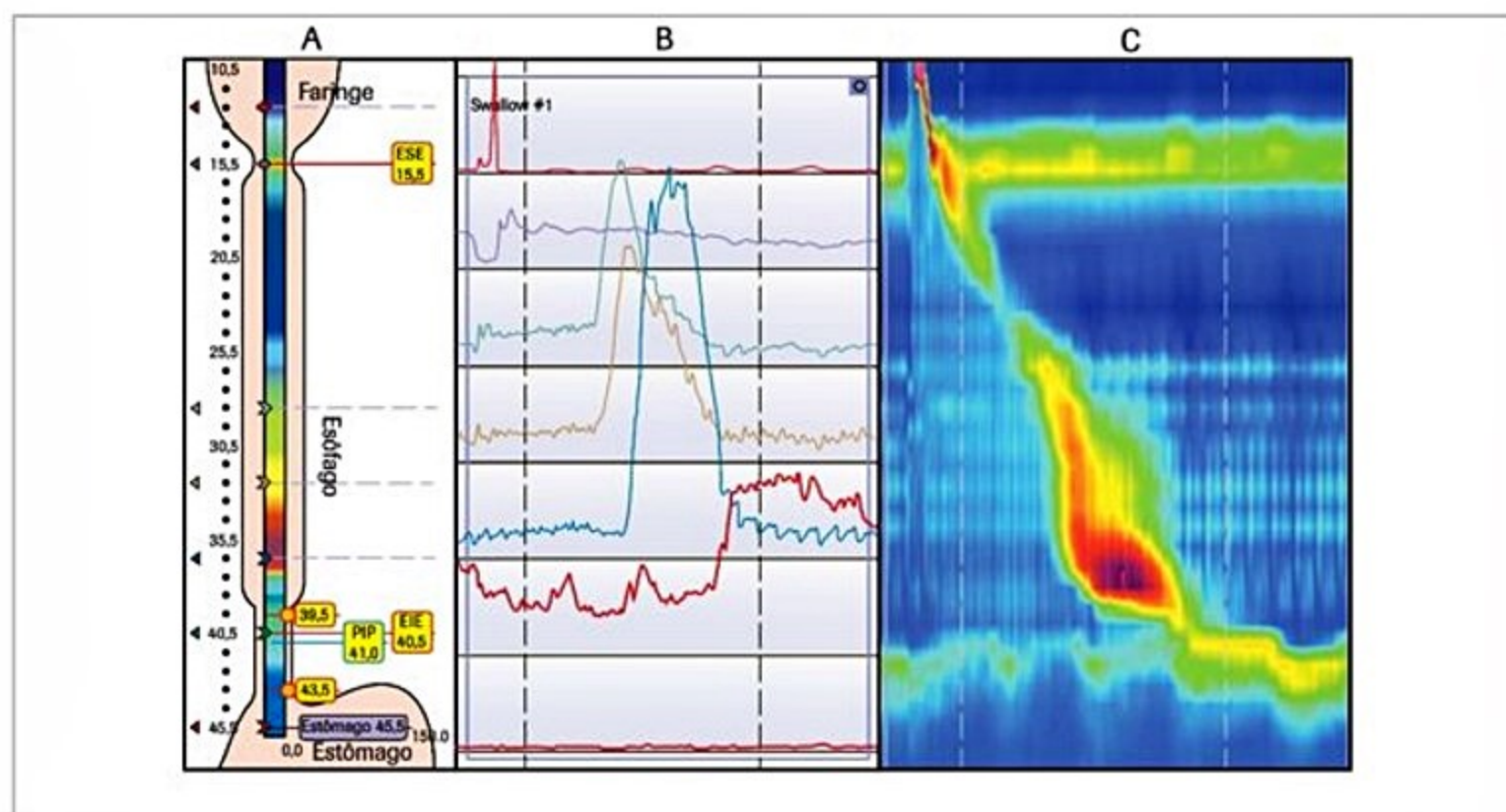



Figura 4. A: disposição da sonda de MAR ao longo do comprimento do esôfago; B: representação gráfica das curvas pressão *versus* tempo; C: representação espaço-temporal dos traçados da manometria de alta resolução codificada por cores.

Técnica

O procedimento inicial de passagem da sonda é semelhante à manometria convencional. O programa de aquisição instrui o operador a inserir a sonda até certa profundidade com base na altura do paciente. A passagem para o estômago é confirmada ao pedir que o paciente respire profundamente algumas vezes. Esta manobra realça o PIP e a posição do diafragma. São então localizados os marcos anatômicos: esfíncter superior do esôfago, esfíncter inferior do esôfago e ponto de inversão de pressão (Figura 5).

Em seguida, o paciente é solicitado a realizar 10 deglutições com 5 mL de água para a avaliação da peristalse do corpo esofágico. Não há necessidade da realização de diferentes passos, pois todas as variáveis relacionadas à peristalse podem ser avaliadas em uma única deglutição. A sonda é, então, removida e qualquer sintoma referido pelo paciente deve ser registrado eletronicamente.

A avaliação da peristalse é feita pela identificação de diferentes variáveis, conforme proposto pela Classificação de Chicago[4]. A Classificação Chicago para a motilidade do esôfago foi desenvolvida para facilitar a interpretação dos estudos de alta resolução, concomitante à adoção generalizada dessa tecnologia para a prática clínica. As principais medidas consideradas nessa classificação são demonstradas no Quadro 2 e na Figura 6.

Após a identificação das variáveis citadas, a interpretação dos dados deve ser realizada passo a passo:

- **Passo 1** – avaliação da morfologia e da pressão da junção esofagogástrica (JEG). Neste passo, a presença de hérnia hiatal deve ser caracterizada.
- **Passo 2** – avaliação do relaxamento da JEG e dinâmica da pressão intrabolo. Pela determinação da *Integrated relaxation pressure* (IRP), os pacientes são classificados em portadores de relaxamento normal ou anormal da JEG. A Figura 7 representa a identificação da IRP.
- **Passo 3** – avaliação da integridade da onda peristáltica pela identificação de lacunas no contorno isobárico.

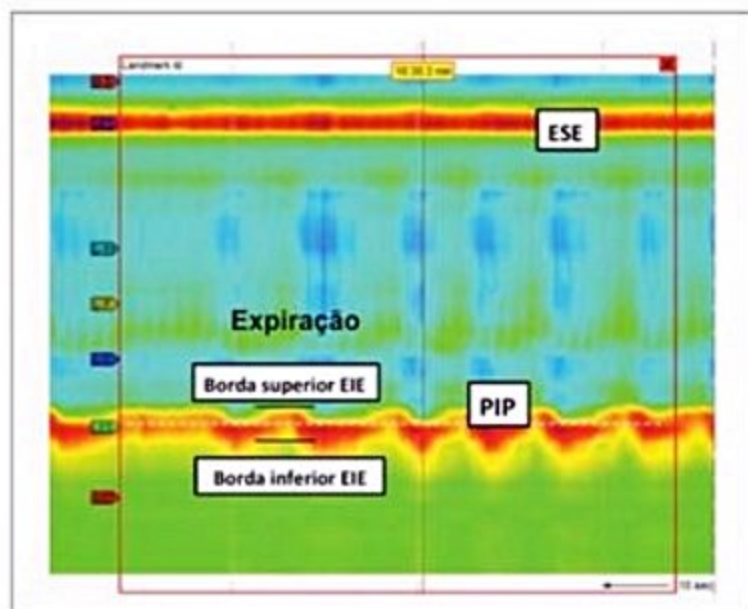



Figura 5. Identificação dos marcos anatômicos: esfíncter superior do esôfago (ESE), ponto de inversão da pressão (PIP) e esfíncter inferior do esôfago (ESE).

Quadro 2. Medidas topográficas da pressão esofágica conforme a Classificação de Chicago

Medida	Descrição
IRP (mmHg) Integrative relaxation pressure	Média da pressão da JEG medida durante 4 segundos de relaxamento contínuos ou não, nos 10 segundos que se seguem após o relaxamento do ESE
DCI (mmHg-s-cm) Distal contractile integral	Amplitude *versus* duração *versus* comprimento (mmHg-s-cm) da contratilidade do esôfago distal
CDP Contractile deceleration point	Ponto de inflexão ao longo da linha isobárica de 30 mmHg em que a velocidade de propagação da onda de peristalse se reduz, demarcando a transição entre o esôfago tubular e o declive da ampola frênica
CFV (cm/s) Contractile front velocity	Declive da tangente que aproxima o estreitamento do esôfago proximal do CDP
DL (s) Distal latency	Intervalo entre o relaxamento do ESE e o CDP
Lacunas peristálticas	Lacunas no contorno isobárico de 20 mmHg da contração peristáltica entre o ESE e a JEG, medido em comprimento axial

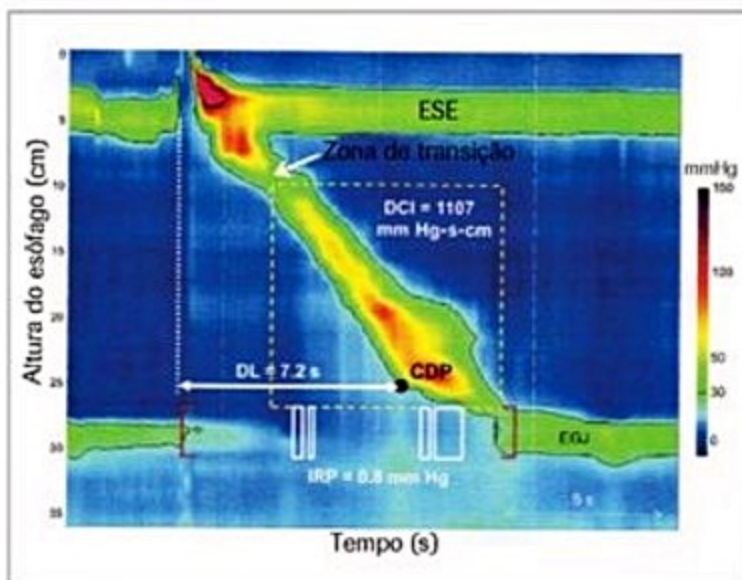



Figura 6. Parâmetros da manometria de alta resolução: IRP (Integrative Relaxation Pressure); DCI (Distal Contractile Integral) e DL (Distal Latency)[24].

- **Passo 4** – avaliação da propagação da peristalse pela identificação do *distal latency* (DL). A presença de DL de curta duração identifica uma onda peristáltica prematura.
- **Passo 5** – determinação do vigor da contratilidade pela identificação do *distal contractile integral* (DCI). Esta medida está ilustrada na Figura 8.

De acordo com os achados manométricos, são inferidos os distúrbios funcionais e os respectivos diagnósticos clínicos. Esta etapa deve obedecer a um fluxograma conforme a descrição da classificação de Chicago, demonstrado na Figura 9.

As principais indicações para o exame são:

- sintomas atípicos;
- sintomas típicos refratários à terapia medicamentosa de supressão ácida;
- sintomas típicos sem esofagite à endoscopia;
- pacientes que não podem comunicar efetivamente seus sintomas, como crianças;
- pacientes sem esofagite considerados para cirurgia antirrefluxo;
- avaliação pós-operatória de pacientes que persistem sintomáticos.

Técnica

O exame se faz por meio do cateter de pHmetria; os mais utilizados atualmente são os de antimônio. Este cateter pode ter um ou mais sensores de pH, podendo ter distância de 15, 18 ou 21 cm entre eles, sendo conectado a um gravador portátil digital que acumula os dados durante período predeterminado (24 ou 48 horas). Posteriormente, os dados são transferidos para um computador que contenha um *software* específico para análise. O material usado pode ser visto na Figura 10.

O posicionamento correto do cateter de pHmetria deve considerar a localização do EIE e do ESE por meio de manometria prévia, sendo o cateter locado a 5 cm do EIE. Em caso de sintomas atípicos, devem-se utilizar sondas com dois sensores, com o proximal locado no ESE ou acima dele[15].

Inicia-se o procedimento com a calibração do aparelho em soluções de calibração com pH 7 e pH 1, seguida da passagem do cateter por via nasal, após o uso de anestésico tópico nasal. Deve-se ter cuidado na passagem do cateter, procurando conduzir os sensores até a cavidade gástrica, ou seja, até que o pH no aparelho esteja ácido. Posteriormente, deve-se tracionar o cateter lentamente e posicioná-la; assim, assegura-se de que o cateter não esteja dobrado. O cateter é fixado por meio de fita próxima ao nariz e conectado ao gravador portátil, que ficará preso à cintura do paciente.

Quanto às orientações ao paciente, de maneira geral, não há grandes restrições. Geralmente orienta-se a suspensão dos bloqueadores de histamina por 48 horas, procinéticos por 72 horas antes e os inibidores de bomba de prótons cerca de sete dias antes do exame, exceto nos casos em que o médico assistente solicite o exame na vigência da medicação para a avaliação de sintomas refratários à terapia medicamentosa. O paciente não pode tomar banho durante a monitoração. Orienta-se manter os hábitos mais próximos do normal e realizar um diário dos sintomas.

■ **Figura 10.** Aparelho, sonda de pHmetria e material usado.

A marcação do período em decúbito horizontal, bem como o período da alimentação e dos sintomas, pode ser feita diretamente no aparelho, se o paciente for bem orientado, ou realizar um diário anexo, com a marcação correta dos horários das atividades e sintomas. Este é de suma importância para a análise, uma vez que ele elimina o período de refeição e determina o período em decúbito horizontal, caracterizando se o refluxo está em posição supina, ortostática ou mista.

Após 24 ou 48 horas, retira-se o cateter e descarrega-se o aparelho no *software* do computador, no qual são analisadas as variações do pH durante as 24 horas.

Interpretação

Considera-se refluxo ácido quando o pH fica abaixo de 4. Este valor foi escolhido pelos seguintes motivos: neste pH, a maioria dos pacientes passa a referir sintomas de pirose, o pepsinogênio é convertido em pepsina e indivíduos normais apresentam pH esofágico sempre superior a 4. Sabendo-se que há refluxo fisiológico, principalmente pós-prandial, e raramente à noite, de curta duração, após a análise de indivíduos normais foram considerados alguns critérios para definir presença de refluxo (Tabela 3).

O método de avaliação de maior sensibilidade e especificidade é a pontuação de DeMeester, que considera porcentagem do tempo com pH esofágico menor que 4 nas posições em pé e supina, total de tempo com pH menor que 4, número total de episódios de refluxo, número de episódios com duração maior que 5 minutos e duração do refluxo mais longo. Então, por meio de cálculos complexos realizados pelo programa, são valorizados os parâmetros de melhor discriminação do refluxo, ou seja, o tempo total de pH < 4 no período deitado (em porcentagem), em relação ao de menor poder discriminativo, ou seja, número total de refluxo. Os valores normais desse escore são menores que 14,7.

■ **Tabela 3.** Curva ROC – baseado em estudos de Jemielson, Stein, DeMeester, 1992; Richter, 2007

Curva ROC	Valor
% do tempo total com pH < 4	< 4,5%
% do tempo com pH < 4 na posição ortostática (em pé)	< 7,1%
% do tempo com pH < 4 na posição supina (deitado)	< 1,5%
No total de refluxo	< 55
Nos refluxos com duração acima de 5 min	< 3
Refluxo mais prolongado	< 12 min

A avaliação da presença de refluxo ácido proximal, pela pHmetria de dois sensores, depende do posicionamento do cateter proximal. Se estiver locado no ESE ou acima deste, a presença de qualquer episódio de refluxo (pH < 4) deve ser considerada. Quando localizado abaixo do esfíncter superior, consideram-se valores de normalidade aqueles obtidos quando, com o canal a 20 cm acima da borda superior do EIE (critérios de Dobhan e Castell, 1993[25]):

- % total do tempo com pH < 4 até 0,9.
- % do tempo em posição ereta de até 1,3%.
- % do tempo em posição supina de zero.

No caso de pacientes que permanecem com sintomas em uso de IBP, pode ser realizada pHmetria. Neste caso, os valores de normalidade podem ser vistos na Tabela 4.

Quando posicionado o sensor proximal no ESE, ou acima dele, constatou-se que o tempo de exposição ácida era mais sensível para detectar refluxo ácido gastroesofágico. Sendo o tempo normal de exposição ácida menor que 1 minuto, o percentual de tempo total de exposição ácida aceitável nessa localização seria de até 0,01%[15].

Avalia-se ainda a correlação dos episódios de refluxo ácido com os sintomas. Para tanto, pode-se determinar o índice de sintomas (IS), que se caracteriza pela porcentagem de episódios de refluxo associado aos sintomas em relação ao total de episódios do sintoma, expresso em porcentagem. Neste caso, considera-se IS positivo se o intervalo entre queixa e a queda do pH < 4 for de 2 minutos. No entanto, essa análise é prejudicada, pois depende do total de sintomas e do número de refluxo. Assim, se o paciente for oligossintomático, com grande número de refluxos, há IS positivo.

Outro parâmetro é o índice de sensibilidade do sintoma, ou seja, a porcentagem de sintomas relacionada com o número total de episódios com queda de pH < 4; e, por fim, a probabilidade de associação dos sintomas (PAS), que mede a força de associação da queda do pH com os sintomas. Na Tabela 5, estão os valores considerados positivos.

Erros técnicos e causas

Este exame é passível de vários erros, como dobra do cateter durante a colocação, desconexões, perda do contato do sensor neutro com a pele e um diário inadequado. Deve-se, portanto, observar as seguintes alterações:

- ausência completa de refluxo: só pode ser considerada quando o paciente está em uso de drogas antissecretoras em altas doses; acloridria, após cirurgia antirrefluxo e em pacientes com acalásia que necessitem de diagnóstico diferencial com DRGE. Se o paciente apresenta queixa de refluxo e não se encontra em nenhuma dessas situações, pode ter ocorrido posicionamento inadequado ou dobra do cateter;
- oscilação do pH atingindo zero ou 9: provável desconexão do cateter com o aparelho ou desconexão do eletrodo de referência externo com a pele;
- pH persistentemente ácido a partir de determinado período: posicionamento inadequado, com o sensor no estômago ou introdução inadvertida pelo paciente;
- refluxo ácido proximal intenso sem correspondência com refluxo distal (pseudorrefluxo proximal): provável dobra do cateter, estando o sensor distal acima do proximal.

Tabela 4. Valores de normalidade em uso de IBP (Moretzohn et al., 2009[26], e Katz, 2001[27])

Sensor distal em uso de IBP	Valor
% do tempo total com pH < 4	< 1,6%
% do tempo com pH < 4 na posição ortostática (em pé)	< 0,3%
% do tempo com pH < 4 na posição supina (deitado)	< 0

Tabela 5. Correlação dos sintomas aos episódios de refluxo ácido gastroesofágico

Parâmetro	% para positividade
IS	≥ 50%
PAS	> 95%

IS: índice de sintomas; ISS: índice de sensibilidade de sintomas; PAS: probabilidade de associação de sintomas.

Portanto, a pHmetria fornece informações sobre a ocorrência de refluxo, quando ocorre e se estão relacionados a sintomas dos pacientes, pelo IS. A pHmetria deve ser sempre feita em conjunto com a manometria, que avalia alterações no EIE, e na peristalse esofágica, para melhor seguimento e conduta nos diferentes casos.

Impedanciometria intraluminal multicanal

Impedanciometria é a medida da resistência elétrica entre dois pontos. Na impedanciometria esofágica, um circuito de corrente é gerado entre dois eletrodos separados por um cateter não condutor. A impedância é inversamente proporional à condutividade, portanto, baixa na solução salina e suco gástrico e alta nas substâncias gasosas. A mucosa esofágica possui impedância intermediária, funcionando como linha de base para a interpretação.

Usando sensores pareados em contato com a mucosa do esôfago, o aparelho é capaz de detectar variações na resistência elétrica basal da mucosa esofágica quando substâncias ingeridas (ou refluídas) entram em contato com os sensores e alteram a resistência entre os referidos pontos. Essa tecnologia permite a detecção do bolo alimentar e assim avalia o clareamento e a relação com a peristalse, bem como, quando associado à pHmetria, determina se o tipo de refluxato é ácido ou não.

Em razão das diferentes impedâncias, os gases, os líquidos ou a mistura de ambos são facilmente detectados. Os líquidos apresentam baixa resistência; a detecção se baseia no decréscimo de 50% da impedância basal. O oposto é visto com os gases, ou seja, a detecção baseia-se na elevação da impedância basal em 50%. A mistura de gases e líquidos mostra a combinação de ambos. Na deglutição, a variação de impedância é detectada primeiro em

sensores proximais e, posteriormente, nos sensores distais. No caso de refluxo, o oposto é visto (Figuras 11 e 12).

O procedimento é semelhante à manometria, realizado após a assinatura de termo de consentimento e jejum mínimo de 6 horas. A sonda é passada pelo nariz com o paciente em posição sentada, seguido de período de acomodação. O exame é iniciado com o paciente em posição supina e a sonda é puxada até localização do EIE. A avaliação da peristalse esofágica é feita com 10 deglutições de bolo líquidos (5 a 10 mL de solução salina), que podem ser seguidos de bolo de material viscoso (geleia ou iogurte). Os bolos são oferecidos com seringa e separados com intervalos de 30 segundos. Após cada bolo de material viscoso, dois bolos de água são administrados. Prefere-se solução salina à água filtrada, em razão da maior impedância da primeira.

Múltiplos parâmetros podem ser obtidos no estudo, contudo, a porcentagem de deglutições nas quais o bolo foi totalmente clareado e o tempo de trânsito são os parâmetros mais usados e suficientemente informativos. Os valores de referência para impedanciometria estão escritos na Tabela 6.

A principal indicação clínica seria a avaliação da passagem do bolo alimentar, porém pode ser associada à manometria, fornecendo informações sobre mudanças nas pressões intraluminais e movimentos do bolo alimentar, enquanto a combinação com a pHmetria permite a detecção de episódios de refluxo fracamente ácidos ou não ácidos, bem como o tipo de refluxato (líquido ou gasoso).

Figura 12. Traçados de impedanciometria para **(A)** líquidos; **(B)** gases; **(C)** líquidos e gases; **(D)** deglutição; **(E)** refluxo. P: proximal; D: distal.

Estômago

Cintilografia de esvaziamento gástrico

A principal indicação do exame é a investigação de gastroparesia, que é caracaterizada pelo retardo no esvaziamento gástrico na ausência de obstrução mecânica, cujos principais sintomas são dor e desconforto abdominal, saciedade precoce, empachamento, náuseas e vômitos. O exame é considerado padrão de referência para a medida do esvaziamento gástrico e pode ser realizado com refeição líquida, sólida ou mista.

O exame é feito após jejum de oito horas, sendo permitida a ingestão de pequena quantidade de água para medicações usuais. Porém, se a medicação afeta as medidas, deve ser suspensa dois dias antes do exame, mantida apenas mediante solicitação médica. Tabagismo não é permitido durante o exame.

A refeição marcada com radioisótopo deve ser ingerida em 10 minutos, seguida da obtenção de imagens. Os principais marcadores utilizados são os isótopos radioativos ^{99m}Tc e ^{113}In. Os parâmetros avaliados são os intervalos entre conclusão da refeição e início do esvaziamento (fase de latência), velocidade do esvaziamento e retenção da alimentação após 1 e 2 horas. Os parâmetros da normalidade variam de acordo com a técnica e a refeição utilizada.

Outros exames utilizados para a avaliação do esvaziamento gástrico, pouco disponíveis em muitos centros,

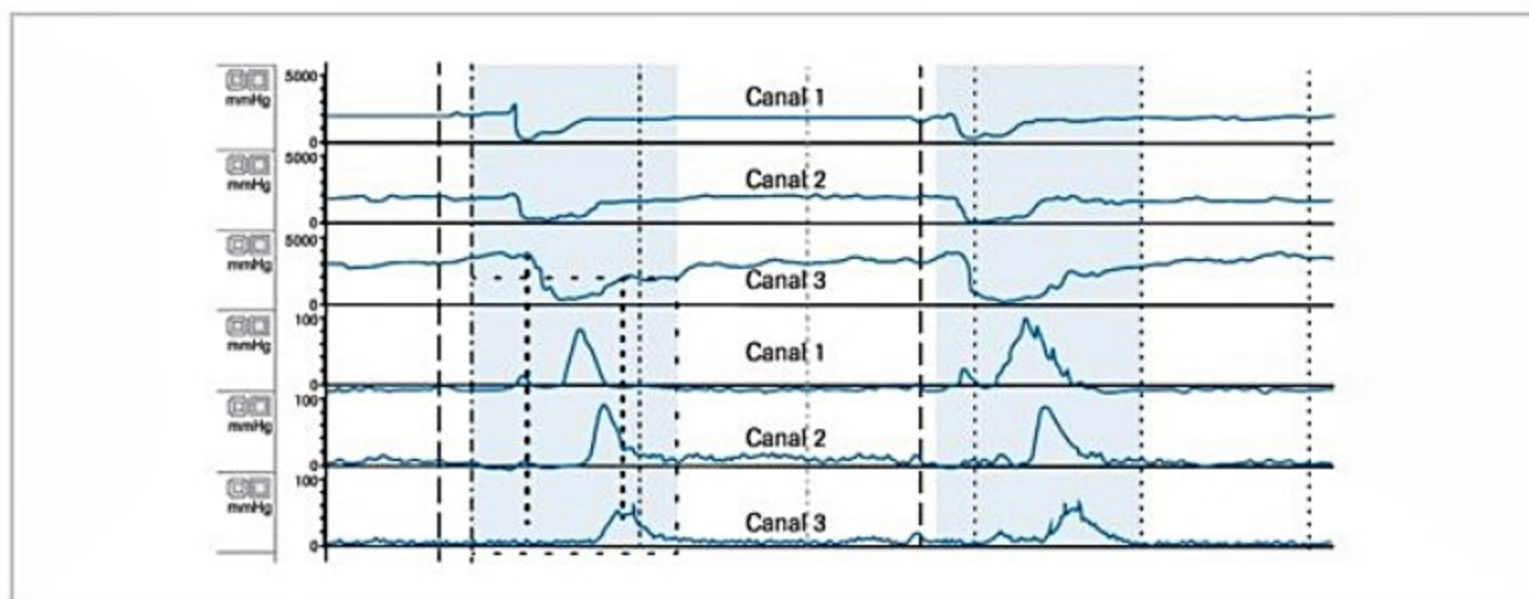



Figura 11. Traçado normal de impedanciometria mostrando detecção simultânea do trânsito do bolo alimentar (três canais superiores) e da peristalse esofágica (três canais interiores). Notar que o bolo é completamente clareado no momento do pico de contração (linha pontilhada).

Tabela 6. Valores normais para impedanciometria intraluminal multicanal

Referência	Voluntários estudados	Clareamento do bolo (% em 10 deglutições)		Tempo do trânsito do bolo (20 cm)	
		Líquidos	Substâncias viscosas	Líquidos	Substâncias viscosas
Nguyen et al.	42	90	80	14,9	17
Tutuian et al.	43	70	60	11,9	12,4

são teste respiratório para esvaziamento gástrico, cápsula para motilidade e ultrassonografia.

Intestino delgado e cólon

Testes respiratórios

Os testes respiratórios são métodos baratos e não invasivos, usados na investigação de queixas crônicas como dor abdominal, empachamento, flatulência e diarreia, quando há suspeita de má absorção, pois colaboram para o diagnóstico de doenças como intolerância à lactose e supercrescimento bacteriano, entre outras.

Teste de intolerância à lactose

A lactose é um dissacarídeo presente no leite, formado pela associação de glicose e galactose e hidrolizado pela enzima lactase. A deficiência desta resulta na má digestão da lactose, que pode ser uma desordem primária, decorrente da redução genética da expresssão da enzima, ou secundária a doenças que afetam o epitélio intestinal, como a doença celíaca.

O teste é feito pela ingestão de 50 gramas de lactose, que equivale a 1 litro de leite, dissolvidas em 100 a 500 mL de água. A concentração de hidrogênio expirado é analisada antes e a cada 15 a 30 minutos após a ingesta, por quatro horas. O aumento maior que 20 ppm do valor de hidrogênio expirado basal (detectado após 2 amostras respiratórias) indica má absorção da lactose.

A mesma avaliação pode ser feita com dosagens seriadas de glicose. Elevações menores que 20 mg/dL da glicose sérica correspondem a teste positivo para intolerância à lactose.

Pode-se usar a mesma metodologia para avaliar intolerância a outros dissacarídeos, mudando-se apenas o açúcar a ser estudado.

Teste para supercrescimento bacteriano

O supercrescimento bacteriano é definido como concentração > 10^5 unidades formadoras de colônia/mL em fluidos aspirados do jejuno. Essas bactérias reduzem a capacidade absortiva dos enterócitos, desconjuga sais biliares e afeta a ligação do fator intrínseco, provocando sintomas de má absorção e desnutrição.

O teste é realizado com 50 a 75 gramas de glicose dissolvidas em 200 a 400 mL de água. A concentração de hidrogênio expirado é analisada a cada 15 minutos por 3 horas após a ingestão. O aumento em 10 a 20 ppm do valor de hidrogênio expirado basal faz o diagnóstico de supercrescimento bacteriano.

Teste para infecção por *Helicobacter pylori*

No teste, são administrados 75 mg de ureia com carbono marcado ($_{13}C$) em 200 mL de solução ácida (1 a 4 g de ácido cítrico em 200 mL). O exame é realizado após jejum de quatro horas e amostras respiratórias são coletadas antes e 30 minutos após a ingestão. A urease da bactéria hidrolisa a ureia marcada em amônia e dióxido de carbono marcado, que é detectado no exame. Para redução dos resultados falso-negativos, deve-se orientar a suspensão dos inibidores de bomba de prótons por duas semanas e antibióticos por quatro semanas antes do exame. Nos casos de gastrectomizados, é descrito esvaziamento gástrico acelerado, então as amostras devem ser coletadas 10 minutos após a ingestão da solução. Uma vantagem do teste é não ser influenciado pela presença de sangramento gastroduodenal.

Manometria anorretal e *biofeedback*

A manometria anorretal é um exame complementar que tem por finalidade o estudo da região do canal anal. Está indicada para a avaliação de constipação intestinal, incontinência fecal, fissura anal, megarreto, doença de Hirschsprung e nos pré e pós-operatórios de doenças orificiais (hemorroidas, fissuras, reconstrução de trânsito).

Técnica

O equipamento utilizado é o mesmo da manometria convencional, com a utilização de uma sonda específica para a avaliação do canal anal.

Para o preparo não é necessário jejum. Não é realizada sedação ou anestesia geral durante o exame. Aconselha-se a não realizar preparos ou toques retais no momento do exame para não alterar o tônus dos esfíncteres. Considerando que o canal anal funcional geralmente representa os últimos 3 cm da borda anal, não é necessário lavagens ou toque retais para uma boa medição.

Após o posicionamento do paciente em decúbito lateral esquerdo, com os joelhos flexionados em 90 graus, é introduzida a sonda de manometria até 6 cm da borda anal. Ajusta-se a linha de base intrarretal e inicia-se o exame tracionando-se a sonda a cada centímetro, sob comando do examinador.

Parâmetros avaliados

Os parâmetros avaliados no exame de manometria anorretal são os seguintes:

- perfil pressórico de repouso – avalia-se o esfíncter interno do ânus, segmento involuntário do canal anal. Nessa etapa, o paciente é orientado a permanecer em repouso sem nenhum movimento ao nível do canal anal e a sonda é tracionada a cada centímetro para que se possa definir a presença ou não de canal anal funcional (CAF), o comprimento e a pressão média de repouso (Figura 13). O CAF corresponde à região do canal anal em que se observa pressão maior que 20 mmHg e maior que 50% da pressão máxima de repouso;
- perfil pressórico de contração – avalia o componente voluntário do canal anal, o esfíncter externo do ânus. O paciente é orientado a realizar força no sentido de contrair o canal anal e são avaliadas as pressões máximas a cada centímetro;
- perfil pressórico em expulsão – durante a avaliação do perfil pressórico de contração também se avaliam as pressões em expulsão. Solicita-se que o paciente realize força para evacuar e observa-se se existem ou não sinais de contração paradoxal do músculo puborretal (Figura 14);
- contração mantida – na região do CAF, solicita-se que o paciente realize uma força de contração no canal anal e avalia-se a capacidade de sustentação dessa força e o índice de fadiga;
- reflexo inibitório retoanal (RIRA) – com a sonda posicionada na região de maior pressão do CAF e com o paciente em repouso, é insuflado um balão na extremidade distal da sonda e avalia-se a presença ou não do RIRA, a posição e o volume necessário para a presença do reflexo, que consiste em uma distensão do canal anal, provocada pela insuflação do balão, que resulta na redução na pressão do esfíncter interno e retorno à pressão basal. Em situações fisiológicas, o reflexo encontra-se positivo, com volumes de 20 a 60 mL;
- estudos adjuntos – nessa etapa do exame, o balão utilizado para a pesquisa do RIRA é preenchido progressivamente com água e o paciente deve informar ao examinador o momento em que experimentar a primeira sensação de algo preenchendo o canal anal. Esse ponto é o limiar de sensibilidade retal. Continua-se o preenchimento do balão e o paciente deve informar o momento da primeira sensação de evacuação, que é o desejo inicial de evacuação, posteriormente prossegue-se a injeção de água até a tolerância máxima, que é a capacidade retal. Outro parâmetro avaliado nessa etapa é a complacência retal, que é a razão entre a variação de volume sobre a variação de pressão entre o limiar de sensibilidade e a capacidade retal.

Biofeedback por manometria anorretal

Em algumas situações, como incontinência fecal ou constipação intestinal com contração paradoxal, pode ser realizado o *biofeedback*, que consiste na realização de exercícios da musculatura esfincteriana e perineal associada ao estímulo visual do desempenho (Figura 15).

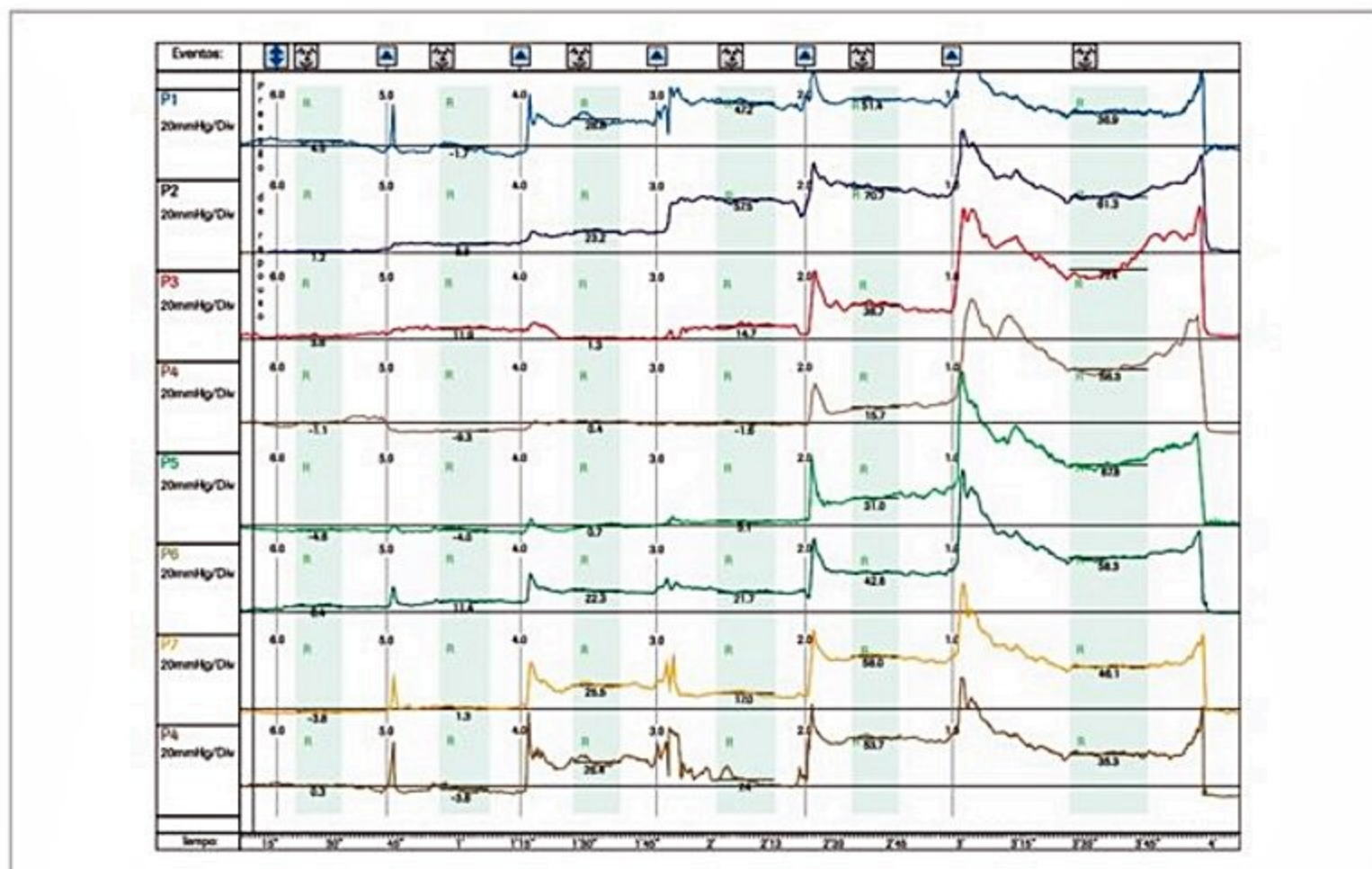



Figura 13. Avaliação do canal anal funcional (CAF).

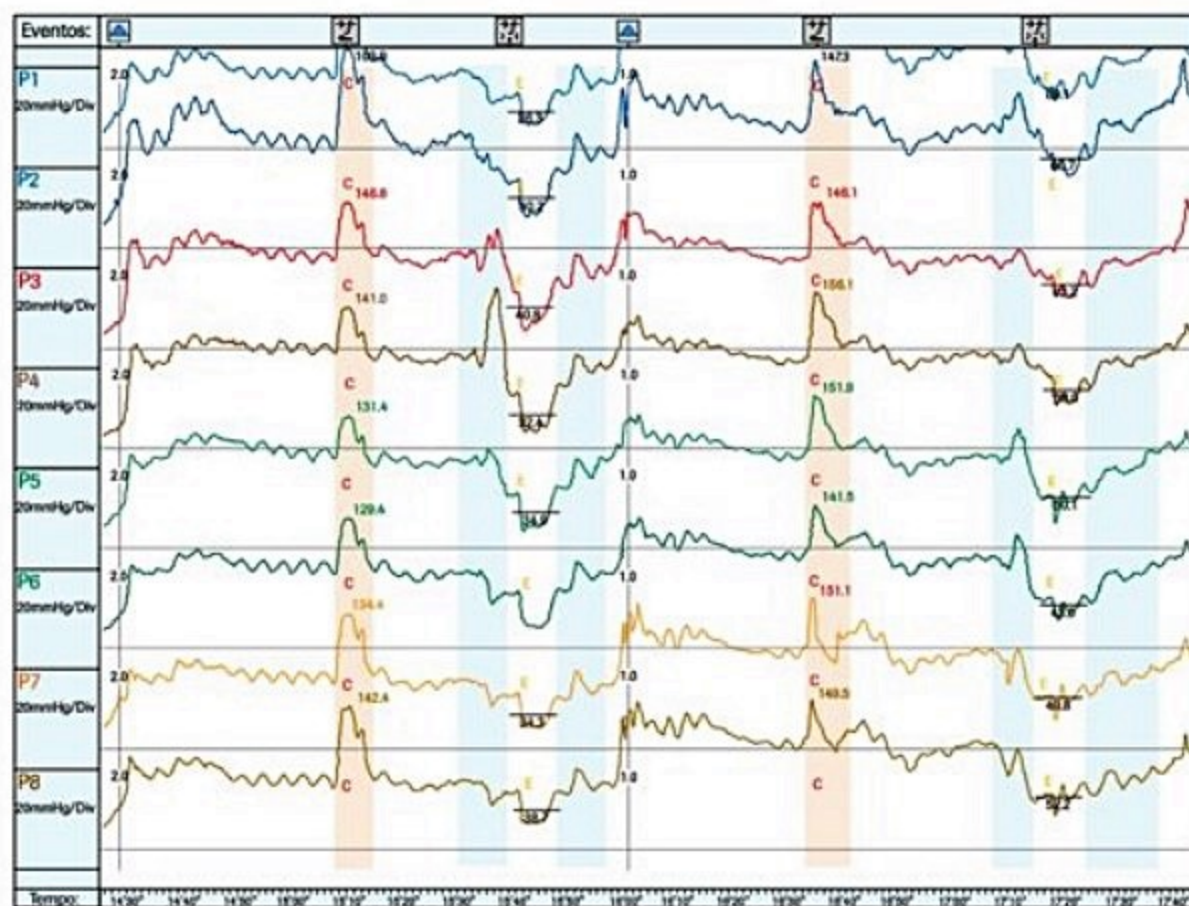
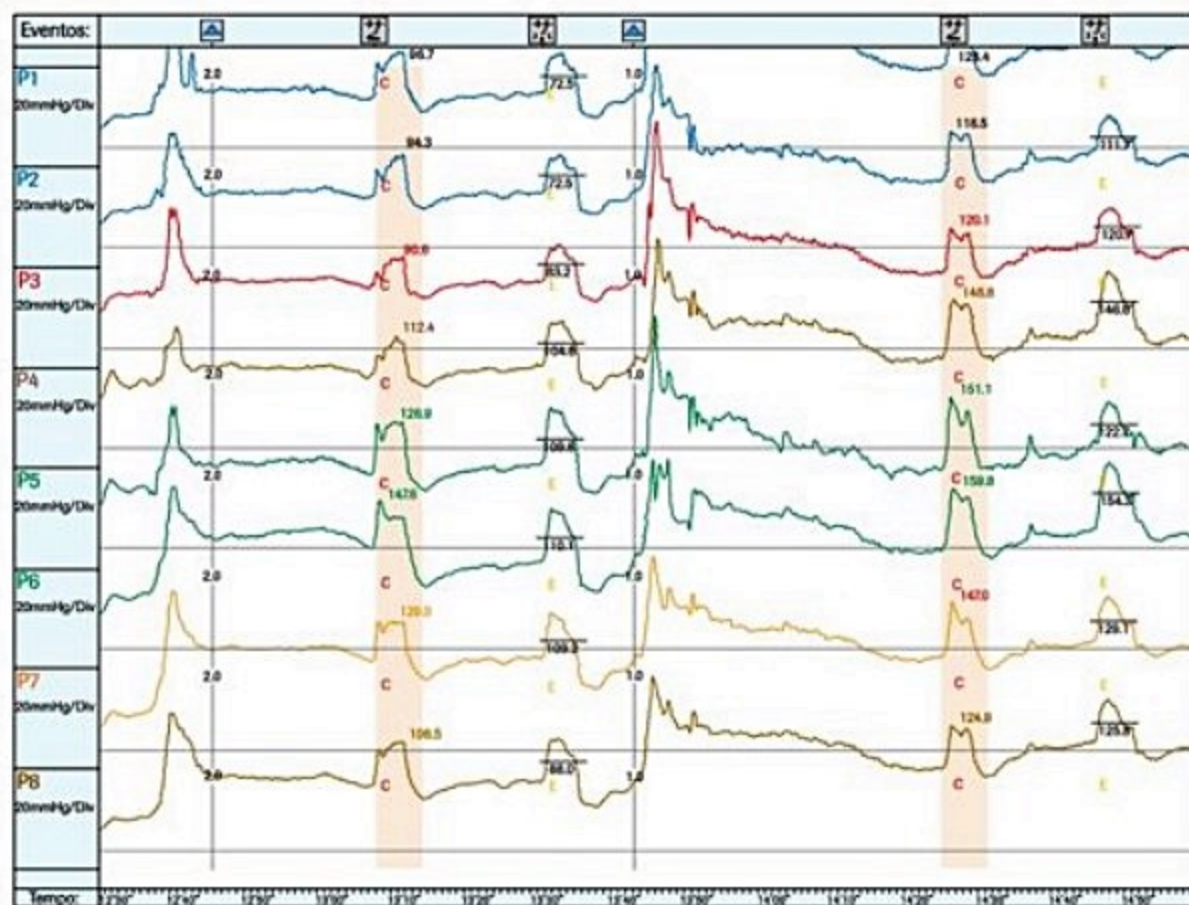



Figura 14. Na primeira figura, observa-se a contração paradoxal, enquanto, na segunda, nota-se ausência desse reflexo.

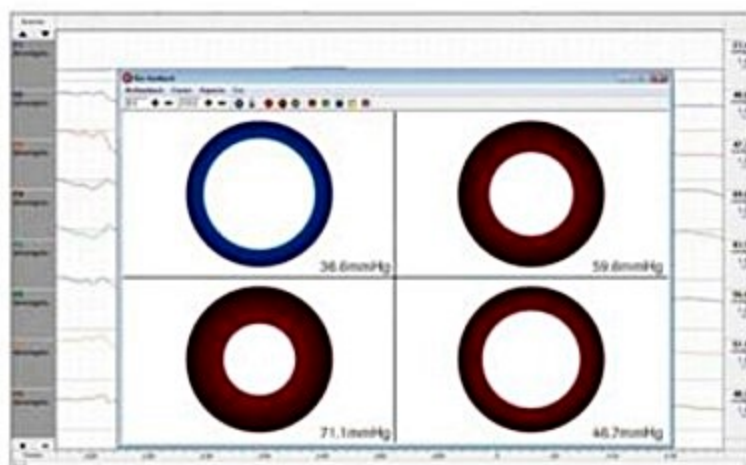



Figura 15. Exercícios para a musculatura do canal anal, sob comando do examinador, acompanhados de representações gráficas do desempenho dos exercícios.

Considerações finais

Existem outros métodos de estudos funcionais do trato gastrintestinal, alguns ainda usados na prática clínica, outros com uso limitados, e outros ainda em estudos recentes, não adotados na rotina clínica. Entre os exames ainda utilizados, estão os estudos radiológicos contrastados do trato digestivo, como esofagograma, trânsito intestinal (delgado), trânsito colônico e defecografia. Mais recentemente, a ultrassonografia de alta frequência no estudo da musculatura longitudinal esofágica vem trazendo luz à fisiologia dessa musculatura e a participação na peristalse e esvaziamento esofágico, bem como no mecanismo funcional dos relaxamentos transitórios do esfíncter inferior do esôfago e nas alterações motoras do corpo esofágico.

Mas recentemente, o uso do Endoflip (*endoscopy functional luminal imaging probe*) permitiu estudar a distensibilidade do EIE. Evidências apontam que a diminuição dessa distensibilidade é o o mecanismo fisiopatológico mais importante para a geração dos sintomas de disfagia na acalásia que a pressão e o relaxamento isolados deste esfíncter.

Referências bibliográficas

1. ASGE Technology Committee, Wang A, Pleskow DK, Banerjee S, Barth BA, Bhat YM, Desilets DJ, Gottlieb KT, Maple JT, Pfau PR, Siddiqui UD, Tokar JL, Song LM, Rodriguez SA. Esophageal function testing. Gastrointest Endosc. 2012;76(2):231-43.
2. Berhardt LV. Advances in medicine and biology. In: Chaves RCM, Navarro-Rodriguez T, editores. Acid Indigestion: causes, symptoms and treatment options. Nova York: Nova Science Publishers; 2014. p.115-28.
3. Braden B. Methods and functions: breath tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2009;23(3):337-52.
4. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Schwizer W, Smout AJPM. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. Neurogastroenterol Motil. 2012;24(Suppl 1):57-65.
5. Bredenoord AJ, Smout AJ. Advances in motility testing – current and novel approaches. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10(8):463-72.
6. Bredenoord AJ, Smout AJ. Esophageal motility testing: impedance-based transit measurement and high-resolution manometry. Gastroenterol Clin North Am. 2008;37(4):775-91.
7. Bredenoord AJ. Impedance-pH monitoring: new standard for measuring gastro-oesophageal reflux. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(5):434-9.
8. Carlson DA, Pandolfino JE. High-resolution manometry and esophageal pressure topography: filling the gaps of convention manometry. Gastroenterol Clin North Am. 2013;42(1):1-15.
9. Denoya P, Sands DR. Anorectal physiologic evaluation of constipation. Clin Colon Rectal Surg. 2008;21:114-21.
10. Fontes LHS, Rodriguez TN. Esofagomanometria e pH-metria esofágica: guia prático. São Paulo: Atheneu; 2012.
11. Herbella FAM, Del Grande JC. Novas técnicas ambulatoriais para avaliação da motilidade esofágica e sua aplicação no estudo do megaesôfago. Rev Col Bras Cir. 2008;35(3):199-202.
12. Hirano I, Pandolfino J. New technologies for the evaluation of esophageal motility disorders: impedance, high-resolution manometry, and intraluminal ultrasound. Gastroenterol Clin North Am. 2007;36(3):531-51.
13. Jorge JMN, Wexner SD. Anorectal manometry: techniques and clinical applications. South Med J. 1993;86:924-30.
14. Madsen JL. Scintigraphic assessment of gastrointestinal motility: a brief review of techniques and data interpretation. Clin Physiol Funct Imaging. 2014;34(4):243-53.
15. Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. Ann Otol Rhinol Laringol. 2005;114(3):177-82.
16. Mittal RK. Esophageal function testing – beyond manometry and impedance. Gastrointest Endoscopy Clin North Am. 2014;24:667-8.
17. Murray JA, Clouse RE, Conklin JL. Components of the standard oesophageal manometry. Neurogastroenterol Motil. 2003;15(6):591-606.
18. Nguyen HN, Domingues GR, Lammert F. Technological insights: combined impedance manometry for esophageal motility testing-current results and further implications. World J Gastroenterol. 2006;12(39):6266-73.
19. Nguyen NQ, Rigda R, Tippett M, Conchillo J, Smout AJ, Holloway RH. Assessment of oesophageal motor function using combined perfusion manometry and multi-channel intra-luminal impedance measurement in normal subjects. Neurogastroenterol Motil. 2005;17(3):458-65.
20. Rana SV, Malik A. Hydrogen breath tests in gastrointestinal diseases. Indian J Clin Biochem. 2014;29(4):398-405.
21. Sarani B, Gleiber M, Evans SR. Esophageal pH monitoring, indications, and methods. J Clin Gastroenterol. 2002;34(3):200-6.
22. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. J Clin Gastroenterol. 2003;37(1):14-22.
23. Tutuian R, Vela MF, Balaji NS, Wise JL, Murray JA, Peters JH, et al. Esophageal function testing with combined multichannel intraluminal impedance and manometry: multicenter study in healthy volunteers. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1(3):174-82.
24. Roman S, Gyawali CP, Xiao Y, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. The Chicago Classification of motility disorders An Update. Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 2014;24:545-61.
25. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. Am J Gastroenterol. 1993;88(1):25-9.
26. Moretzsohn LD, Carvalho EB, Franco JD, Soares MP, Brito EM, Belarmino K, et al. Control of esophageal and intragastric pH with compounded and manufactured omeprazole in patients with reflux esophagitis: a pilot study. Can J Clin Pharmacol. 2009;16(1):e264-72.
27. Katz PO, Xue S, Castell DO. Control of intragastric pH with omeprazole 20 mg, omeprazole 40 mg and lansoprazole 30 mg. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(5):647-52.

Doença do Refluxo Gastroesofágico

6

Renata dos Santos Lugão
Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho
Cláudio Lyoiti Hashimoto

SUMÁRIO

Introdução

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma das enfermidades mais prevalentes na prática médica[1].

Consiste em uma afecção crônica, recidivante e remitente, decorrente do refluxo do conteúdo gastroduodenal, para esôfago e órgãos adjacentes, o qual provoca sinais ou sintomas que afetam a qualidade de vida do indivíduo, podendo provocar lesões teciduais e complicações[1]. O termo engloba tanto a presença de sintomas como as alterações fisiopatológicas resultantes da exposição da mucosa distal esofagiana ao suco gástrico após um episódio de refluxo.

Pode se apresentar, basicamente de duas formas: a forma erosiva, caracterizada pela presença de erosões, definidas como soluções de continuidade da mucosa esofágica (rompimento da integridade mucosa), identificadas à endoscopia digestiva alta (EDA), e a forma não erosiva (*non-erosive reflux disease* ou NERD), aquela que não apre senta alterações ao exame endoscópico[2].

Dados epidemiológicos vêm demonstrando que a prevalência da DRGE vem aumentando, principalmente a forma NERD. A maior parte dos trabalhos que avaliam a epidemiologia da DRGE é feita baseada na presença de sintomas classificados como típicos, a exemplo, a pirose e a regurgitação.

A DRGE apresenta distribuição variada pelo mundo, com os países ocidentais, de um modo geral, apresentando maior incidência quando comparado aos orientais[3]. Os maiores estudos populacionais realizados no mundo são os europeus e os norte-americanos, que encontraram a prevalência máxima de 23,7 e 28,8%, respectivamente. Na Ásia, quando avaliados países do leste do continente, apresenta-se a menor incidência global, de 2,5 a 9,4%, enquanto na região central, essa prevalência é de 7,6 a 19,4% e na região oeste, a maior concentração de casos do continente, com variação de 12,5 a 27,6% da população[4].

Estudo de prevalência brasileiro, do ano de 2005, com mais de 13 mil pacientes, evidenciou sintomas típicos em cerca de 11,8% da população, semelhante ao 11,9% relatado na Argentina em levantamento realizado no mesmo ano[2,4].

Etiopatogenia e fisiopatologia

Algum grau de RGE ocorre na maioria dos indivíduos, porém a DRGE desenvolve-se em decorrência da combinação de condições que resultam na quebra da chamada "barreira antirrefluxo", promovendo aumento do refluxo do conteúdo ácido do estômago para o esôfago e órgãos adjacentes em níveis patológicos[3].

Para um adequado entendimento da fisiopatologia é necessário compreender, primeiramente, o mecanismo fisiológico normal.

A mucosa gástrica é adaptada ao pH baixo, assim como à elevada atividade proteolítica do ácido clorídrico e da pepsina, diferentemente da mucosa esofagiana,

incapaz de suportar, por longo período, a exposição a essas substâncias. Para isso, o esôfago possui mecanismos de defesa contra o refluxo de ácido gástrico, entre os quais se destacam uma mucosa resistente, por meio de junções celulares firmes, associada à matriz intracelular e à secreção de bicarbonato pela camada submucosa, além de adequada depuração esofágica, por meio de peristaltismo eficaz e salivação, responsável por neutralizar o ácido.

A junção esofagogástrica (JEG) é estrutural e funcionalmente adaptada para garantir que o ácido produzido pela mucosa gástrica não reflua para o esôfago, sendo que isto é garantido pela ação do esfíncter esofagiano inferior (EEI). Esse esfíncter apresenta dois componentes: o componente intrínseco, uma barreira de musculatura lisa, medindo aproximadamente 3 a 4 cm de comprimento, e o componente extrínseco, composto pela crura diafragmática e pelo ligamento frenoesofágico.

Entre as funções do EEI destacam-se: atuar como válvula unidirecional durante a deglutição, permitindo que o material ingerido passe apenas do esôfago para o estômago; promover, através de seu fechamento, gradiente de pressão, garantindo que o suco gástrico e o material ingerido não refluam para o esôfago; durante relaxamentos transitórios do esfíncter esofágico (RTEEI), permitir ventilação do estômago proximal sem o refluxo simultâneo de fluidos ou sólidos do estômago.

Tendo em vista o complexo mecanismo da "barreira antirrefluxo", é possível entender que diferentes desordens possam resultar em DRGE em variados graus, uma vez que o grau de participação de cada um não está bem definido.

A fisiopatologia da DRGE apresenta, então, como evento primordial o retorno patológico para o esôfago de agentes agressores, representados principalmente pelo ácido clorídrico, pepsina, sais biliares e enzimas pancreáticas.

Os mecanismos subjacentes da DRGE incluem os itens dos tópicos a seguir:

Relaxamentos transitórios do esfíncter esofagiano inferior

Normalmente, o EEI deve permanecer contraído fora dos episódios de deglutição, evitando o refluxo. Os RTEEI são mais longos do que os relaxamentos ligados à deglutição e ocorrem sem relação com distensão ou peristalse esofágicas. Ocorrem predominantemente no período pós-prandial, desencadeados pela distensão do fundo gástrico por alimentos ou gás. São comuns também no decúbito lateral direto. São fisiológicos, de curta duração e de rápida depuração. Outra via de estímulo para o relaxamento do EIE seria a presença de gordura no bulbo duodenal, que libera colecistocinina, substância que induz ao relaxamento do EIE. Na DRGE, aparece como o mecanismo mais relevante para a ocorrência do refluxo[5,6].

Hipotonia do EEI esfíncter esofagiano inferior

A maioria dos pacientes com DRGE apresenta a pressão do esfíncter em limites normais, com a hipotonia do EIE relacionada apenas aos casos mais graves da doença. Os principais fatores que diminuem a pressão do EIE e podem estar envolvidos no estabelecimento da DRGE estão listados no Quadro 1.

Depuração do conteúdo ácido ineficiente e dismotilidade esofagiana

A depuração esofágica do material refluído ocorre em duas etapas subsequentes, a primeira por meio da peristalse, a qual não é totalmente efetiva, deixando uma pequena quantidade de secreção, que é, em seguida, lavada e tamponada pela saliva e pelo bicarbonato esofágico.

Alterações da motilidade esofágica podem, portanto, facilitar o aparecimento da DRGE, entre elas destaque para doenças sistêmicas, como os distúrbios do colágeno que afetam o esôfago, por exemplo a esclerodermia.

Em pacientes sem alteração peristáltica, a salivação é relevante, pois costuma reduzir o volume à noite, fator que quando alterado facilita a lesão esofágica durante esse período[7]. Outros fatores que diminuem a produção salivar, como medicamentos anticolinérgicos, radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, síndrome de Sjögren e tabagismo também estão relacionados com a ocorrência de DRGE. Afecções que cursam com hiperacidez, como a síndrome de Zollinger-Ellison, podem ocasionar DRGE grave[8].

Hipersensibilidade do esôfago

Para uma mesma exposição ao ácido, indivíduos reagem de maneira diferente em grau de agressão da mucosa e em sintomatologia, o que sugere uma participação da genética no desenvolvimento da DRGE.

Alterações anatômicas – hérnia hiatal

A hérnia hiatal (HH) corresponde à migração proximal da JEG, fazendo o estômago adotar uma posição intratorácica. Isso leva à perda do fator protetor exercido pela crura diafragmática, sobretudo durante períodos de aumento da pressão intra-abdominal[9] (Quadro 2).

Aproximadamente todos os pacientes com refluxo intenso e boa parte daqueles com refluxo leve apresentam HH, embora sua existência não indique, necessariamente o desenvolvimento de doença. Nesses pacientes com HH, o suco gástrico fica armazenado na bolsa herniária, funcionando como uma espécie de reservatório

Quadro 1. Principais fatores associados à redução da pressão do EEI

Medicamentos	Bloqueadores dos canais de cálcio, beta-agonistas, anticolinérgicos, morfina, teofilina, diazepan etc.
Hormônios	Progesterona, glucagon, somatostatina, secretina, VIP etc.
Alimentos	Café, chocolate, gorduras
Outros	Tabaco, álcool

Quadro 2. Relação da hérnia de hiato com DRGE
Esvaziamento ácido prejudicado
"Re-refluxo" após onda peristáltica
Retenção de ácido dentro do saco herniário
Perda de ação de válvula do EEI
Aumento do diâmetro do hiato do diafragma crural, permitindo maior fluxo retrógrado
Redução da pressão do esfíncter, permitindo o refluxo durante o esforço
Possível aumento na frequência do RTEEI e consequente aumento do refluxo ácido

de ácido, aumentando a intensidade e o tempo de exposição da mucosa esofagiana ao ácido gástrico, facilitando o fenômeno conhecido como "re-refluxo", isto é, do mecanismo de retorno do conteúdo armazenado na câmera herniária para o esôfago[10].

Esvaziamento gástrico lentificado

Alguns autores sugerem que o esvaziamento gástrico lentificado aumentaria o tempo de exposição do conteúdo ácido sobre a mucosa esofágica. Outros advogam que estaria associado também à lentificação no esvaziamento esofágico (disfunção motora generalizada). Os estudos não são, entretanto, conclusivos quanto ao papel do esvaziamento gástrico na DRGE.

Aumento da pressão intra-abdominal

A obesidade central, principalmente no caso de pacientes com índice de massa corpórea (IMC) > 25 mg/kg, está associada à DRGE e às complicações como esôfago de Barrett (EB) e adenocarcinoma de esôfago. A obesidade ocasiona aumento da pressão intra-abdominal, além de pressionar a JEG de maneira proximal, predispondo a HH[11,12].

O guia de conduta norte-americano destaca a obesidade como importante fator de risco, relacionando IMC, circunferência abdominal e ganho de peso com a presença de sintomas e complicações[13].

Helicobacter pylori

A relação entre DGRE e *H. pylori* é controversa. Ainda não existem evidências de que a infecção por *H. pylori* influencie na quantidade de material refluído, contudo, a infecção seria responsável pela modificação da acidez do suco gástrico, causando uma relação negativa desta bactéria com DRGE, pois a gastrite por ela provocada teria como consequência a redução da produção de ácido clorídrico.

Estudos da literatura, com destaque para Labenz et al.[14] demonstraram que uma parcela considerável dos pacientes com *H. pylori* erradicado desenvolveram DRGE.

O consenso atualizado de Maastricht IV sobre tratamento da infecção por *H. pylori* concluiu, por outro lado, que a infecção por *H. pylori* não tem efeito sobre a gravidade ou sobre a recorrência dos sintomas e nem sobre a eficácia do tratamento da DRGE[15].

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da DRGE dividem-se em típicas e atípicas, sendo as últimas classificadas em esofágicas e extraesofágicas.

As manifestações típicas são pirose e regurgitação, como mencionado anteriormente. A pirose é descrita pelos pacientes como sensação de queimação em localização epigástrica que irradia para região retroesternal, ocorrendo em geral 30 a 60 minutos após as refeições, especialmente quando volumosas ou ricas em gorduras. Já a regurgitação significa a sensação de retorno de conteúdo ácido à boca ou hipofaringe[16,17].

As manifestações atípicas geralmente decorrem tanto da ação direta do materal refluído sobre a via aérea como por reflexo vagal causado pela irritação mucosa[18]. Elas podem ser classificadas em esofágicas, caracterizadas pela dor retroesternal não cardíaca e pelo globus faríngeo ("bola na garganta") e extraesofágicas. Entre as extraesofágicas, encontram-se os sinais e sintomas orais (desgaste de esmalte dentário, halitose e aftas), sintomas otorrinolaringológicos (rouquidão, sinusite crônica, laringite posterior) e pulmonares (tosse crônica, asma, pneumonias de repetição). Pacientes com manifestações atípicas geralmente não apresentam sintomas típicos e erosões esofágicas no exame endoscópico são menos comuns.

A presença de sintomas de alarme, como disfagia e odinofagia, perda de peso, sangramento gastrointestinal (hematêmese/melena), anemia crônica, náuseas e vômitos, além de idade acima de 40 anos e história familiar de neoplasias malignas do trato gastrointestinal superior predizem complicações e indicam necessidade de investigação antes do tratamento.

Diagnóstico

O diagnóstico da DRGE fundamenta-se em avaliação detalhada da história clínica, incluindo tipo e características dos sintomas, como intensidade e frequência, fatores associados, desencadeantes e de melhora, a evolução ao longo do tempo e o impacto na qualidade de vida do paciente[16]. Não esquecer de questionar sobre os sintomas de alarme já mencionados.

O diagnóstico presuntivo de DRGE pode ser estabelecido quando sintomas típicos (pirose/regurgitação) estiverem presentes mais do que duas vezes por semana, por período de quatro a oito semanas. Essas informações, embora apresentem baixa sensibilidade (30 a 36%), possuem elevada especificidade (62 a 96%) para o diagnóstico da DRGE e, nesse contexto, está indicado o tratamento empírico (teste terapêutico) com inibidor de bomba

de prótons (IBP) na dose de 40 mg/dia de esomeprazol, por 8 semanas[13,16]. A resposta clínica ao teste terapêutico confirma o diagnóstico de DRGE.

É importante salientar, no entanto, que a ausência de sintomas típicos não exclui o diagnóstico de DRGE.

Endoscopia digestiva alta

A EDA é, geralmente, o primeiro exame a ser indicado na suspeita clínica de DRGE. Apresenta boa especificidade, porém baixa sensibilidade (em torno de 50%), uma vez que cerca de metade dos pacientes com DRGE e sintomas típicos apresentam EDA normal. Apresenta também a vantagem de ser amplamente disponível e de fácil execução. É o método de escolha para avaliação da presença e da intensidade da esofagite erosiva, além de permitir a coleta de biópsias para estudo anatomopatológico[13].

A realização de biópsias vem ganhando novo destaque por causa do aumento da prevalência de outra entidade nosológica, conhecida como esofagite eosinofílica (EEO), uma vez que a apresentação clínica dessas duas entidades podem ser confundidas, e a exclusão de DRGE é necessária para o diagnóstico de EEO. As biópsias, nesse contexto, são fundamentais para o diagnóstico de EEO. Não estão indicadas nas esofagites erosivas não complicadas, mas são imprescindíveis para o diagnóstico de EB, na suspeita de adenocarcinoma esofágico e para confirmação etiológica de úlceras e estenoses.

Os achados anatomopatológicos mais encontrados nos casos da DRGE incluem aumento dos espaços intercelulares, em até quatro vezes, hiperplasia de células das camadas basais, alongamento de papilas, as quais se aproximam da superfície mucosa e aumento do número de neutrófilos[19,20]. Esses achados apresentam baixa sensibilidade, contraindicando a coleta rotineira de material para biópsias em pacientes com sintomas clínico típicos de DRGE e ausência de alterações endoscópicas, ficando estritamente indicadas para os casos já descritos.

A EDA está sempre indicada em caso de sintomas de alarme, história familiar positiva para neoplasia do trato gastrointestinal superior, além de pacientes com mais de 45 anos, aqueles com duração dos sintomas superior a cinco anos, sintomas refratários ou ausência de resposta ao tratamento com IBP em dose plena, uma vez que é importante no diagnóstico diferencial com outras enfermidades, particularmente o câncer de esôfago[13].

A técnica do exame consiste em avaliação da laringe, que pode evidenciar sinais indiretos de DRGE, como edema, seguido do exame minucioso de toda extensão do esôfago, com ênfase ao terço distal, com avaliação da cárdia por retrovisão do aparelho.

As alterações que podem ser vistas ao exame endoscópico incluem as erosões (soluções de continuidade) e as complicações da DRGE (estenose, substituição do epitélio escamoso por colunar, adenocarcinoma).

Classificação

São diversas as classificações endoscópicas existentes no que se refere à DRGE, fundamentais para uniformização do diagnóstico. As mais utilizadas são a de Savary-Miller e a de Los Angeles.

A classificação de Savary-Miller (Quadro 3) é historicamente a mais utilizada e possui a vantagem de incluir as complicações da DRGE no mesmo contexto.

Já a classificação de Los Angeles (Quadro 4) apresenta como grande vantagem a descrição das lesões na mucosa esofágica, graduando a gravidade da esofagite erosiva, em A, B, C e D (Figuras 1 a 4). A classificação de Los Angeles é a mais recente, proposta em 1994 durante o Consenso Mundial de Los Angeles e atualmente é a mais utilizada com boa relação inter e intraobservador, permitindo padronização universal dos laudos endoscópicos. Como principal desvantagem, exclui portadores de DRGE sem lesões endoscópicas ou com lesões mínimas e aqueles com complicações da doença.

História natural e complicações

Estudos têm demonstrado que existe baixa correlação entre intensidade e duração dos sintomas com a gravidade endoscópica da esofagite[21]. Da mesma maneira, a

Quadro 3. Classificação de Savary-Miller para DRGE

Grau	Descrição
Grau 1	Uma ou mais lesões, lineares ou ovaladas, em uma única prega longitudinal
Grau 2	Várias erosões em mais de uma prega longitudinal, confluentes ou não, mas que não ocupam toda a circunferência do órgão
Grau 3	Erosões confluentes que se estendem por toda a circunferência do órgão
Grau 4	Lesões crônicas: úlcera(s) e estenose(s), isoladas ou associadas às lesões nos graus 1 a 3
Grau 5	Epitélio colunar em continuidade com a linha Z: circunferencial ou não, de extensão variável, associado ou não às lesões dos graus 1 a 4

Quadro 4. Classificação de Los Angeles para DRGE

A	Uma (ou mais) solução de continuidade da mucosa confinada às pregas mucosas, não maiores que 5 mm cada
B	Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa com mais de 5 mm de comprimento, confinada às pregas mucosas e não contíguas entre o topo de duas pregas
C	Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa contígua entre o topo de duas (ou mais) pregas mucosas, mas não circunferencial (ocupa menos que 75% da circunferência do esôfago)
D	Uma (ou mais) solução de continuidade da mucosa circunferencial (ocupa no mínimo 75% da circunferência do esôfago)

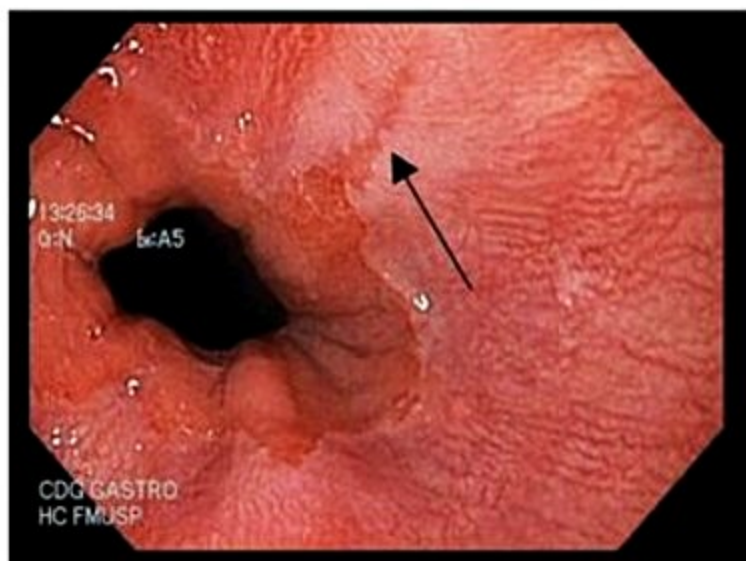



Figura 1. Esofagite erosiva leve (grau A de Los Angeles).

Figura 2. Esofagite erosiva moderada (grau B de Los Angeles).

Figura 3. Esofagite erosiva intensa (grau C de Los Angeles).

Figura 4. Esofagite erosiva intensa (grau D de Los Angeles).

progressão de gravidade na DRGE não é frequentemente observada. Entre os pacientes com a forma NERD, aproximadamente 75% nunca progredirão para a forma erosiva da doença. Dos 25% que progridem, a maioria ficará limitada aos graus A e B de Los Angeles, enquanto apenas 1% desenvolverá formas graves de esofagite. Pacientes com esofagite graus C e D de Los Angeles apresentam risco de desenvolvimento de EB de aproximadamente 5,8% em comparação a 1,4% dos pacientes com graus A e B e apenas 0,5% dos pacientes com NERD[21].

As complicações decorrentes da DRGE incluem úlceras, hemorragia digestiva, estenose péptica, EB e adenocarcinoma esofágico. Essas complicações estão relacionadas ao tempo de evolução da doença e, geralmente, são mais frequentes em pacientes que demoram para procurar assistência médica, nos refratários ao tratamento ou naqueles que não o fazem[22].

A estenose péptica corresponde ao estreitamento luminal persistente do esôfago, secundária à inflamação crônica levando à fibrose decorrente do refluxo ácido. É a causa mais comum de estenose benigna do esôfago. Geralmente é única, de curta extensão (menos de 1 cm) e, atualmente, pouco frequente na prática clínica pela disseminação do uso de IBP. O quadro clínico característico consiste em disfagia progressiva e, como indi-

cativo de sintoma de alarme, é mandatória a realização de EDA[13].

O conceito atualizado de EB aceito por um número maior de investigadores denomina este como a substituição do epitélio escamoso estratificado do esôfago por epitélio colunar, de qualquer um dos três tipos (fúndico, cárdico ou intestinalizado), em qualquer extensão do órgão[23,24]. Essa definição, embora simples e direta, é reprodutível e demonstra evolução em relação a critérios anteriores, que consideravam apenas o epitélio colunar intestinalizado com células caliciformes proximalmente à junção gastroesofágica em portadores da doença do refluxo grave. Segundo o critério atual, a presença de metaplasia colunar no esôfago distal, de qualquer comprimento ou tipo histológico, independentemente da presença de manifestações da DRGE constitui EB, inclusive em decorrência do relato de adenocarcinoma em epitélio metaplásico tipo cárdico[23,24].

O risco presumido de câncer de esôfago tem motivado a criação de programas de vigilância com realização de exames endoscópicos e coleta de biópsia seriada dos quatro quadrantes com intervalo de 1 a 2 cm, com o intuito de identificar lesões precursoras e câncer precoce do esôfago em pacientes com metaplasia intestinal[25]. O risco de desenvolver adenocarcinoma de esôfago em pacientes com EB é 40 vezes maior do que na população em geral, principalmente naqueles pacientes com displasia de alto grau. O risco anual de desenvolvimento de câncer é de 0,5%[13,26]. O paciente deve ser informado que corre risco, porém que este é baixo.

A letalidade dessa modalidade de câncer e a falta de eficácia do tratamento (cirúrgico, quimio e radioterápico) são argumentos suficientes para promover a vigilância nos portadores de EB. Apesar de não existirem estudos randomizados, várias evidências justificam essa conduta. Os pacientes com adenocarcinoma de esôfago identificados em programas de vigilância têm sobrevida mais longa do que os pacientes identificados pela presença de sintomas. Estudos têm demonstrado que o programa de vigilância de EB apresenta relação custo-benefício equivalente aos programas de vigilância de mama, cólon e câncer de colo do útero. A sobrevida é melhor em casos de adenocarcinomas ressecados precocemente, todavia, os resultados podem estar mascarados pela evolução natural da doença, sem contar a taxa de mortalidade da esofagectomia, que varia de 3 a 17%, dependendo da experiência do grupo cirúrgico. Outros grupos, por outro lado, demonstraram que a vigilância não se justifica em razão do grande número de pacientes portadores de EB não identificados e, por conseguinte, não contemplados. Em locais de baixa prevalência, a probabilidade de diagnóstico de câncer é baixa; a principal causa de mortalidade nos pacientes com EB não é câncer e sim doenças cardiovasculares; os custos são demasiadamente elevados[23].

O exame endoscópico cuidadoso com aplicação de corantes (cromoscopia) ou novas tecnologias com alta resolução de imagem (NBI-Olympus, FICE-Fujinon) para reconhecer as áreas de irregularidade mucosa (hiperemia, erosão, elevação ou depressão discreta no relevo) será possivelmente a melhor tática para o diagnóstico de lesões pré-cancerosas e neoplasias precoces. O exame anatomopatológico ainda é considerado padrão-ouro no diagnóstico do câncer precoce e do EB, não existindo até o momento nenhum marcador imuno-histoquímico capaz de prever a evolução da doença[27-29].

O intervalo entre o exame endoscópico com biópsias seriadas de acompanhamento para pacientes sem neoplasia intraepitelial (NIE) é controverso e varia conforme os diferentes consensos entre um a três anos, havendo recomendação que seja individualizado para cada paciente[23].

Radiografia contrastada com bário

Apesar de amplamente utilizada no passado para detectar sinais indiretos de esofagite, atualmente, a radiografia baritada com contraste duplo não está mais indicada de rotina para o diagnóstico de DRGE, por causa da sensibilidade extremamente baixa. Seu uso fica restrito para o estudo complementar de estenoses, HH e na avaliação pré- e pós-operatória de fundoplicatura[13].

Manometria

A manometria esofágica tem valor limitado na avaliação da DRGE, uma vez que as alterações encontradas, como redução da pressão do EEI e alterações de motilidade esofágica não são específicas para o diagnóstico.

Seu uso está indicado para posicionar o probe de realização da pHmetria, além de ser imprescindível no pré-operatório da fundoplicatura antirrefluxo, para descartar acalasia e dismotilidade grave do corpo esofágico, situações que contraindicam determinados tipos de cirurgia antirrefluxo[13].

pHmetria

A pHmetria é o exame que avalia a presença de conteúdo ácido no esôfago, sua frequência e, principalmente, a relação entre refluxo patológico e sintomas. Apresenta sensibilidade que varia de 77 a 100% e especificidade de 85 a 100%, em pacientes com esofagite erosiva.

Consiste na introdução de uma sonda via nasal, a 5 cm proximais ao esfíncter inferior do esôfago, a qual realiza a leitura de pH ácido (< 7), e indica a presença do conteúdo ácido do estômago no esôfago. A monitoração é realizada por período de 24 horas.

As principais indicações de pHmetria consistem em pacientes com sintomas extraesofagianos com EDA normal, pré-operatório de fundoplicatura de pacientes que apresentaram exame endoscópico sem esofagite e indivíduos com sintomas típicos e EDA sem alterações que, na vigência de dose plena de IBP, mantêm sintomas (pacientes refratários)[16].

Impedanciometria

Consiste na aferição de conteúdo gastroduodenal no esôfago, independentemente da medida do pH, permitindo o diagnóstico de refluxo não ácido e refluxo de conteúdo gasoso[30]. O incremento da medida da impedância intraluminal ao monitoramento por pHmetria aumenta a sensibilidade para detecção de refluxo gastroesofágico para próximo a 90%.

O método consiste na medida de impedância elétrica entre pares de eletrodos na presença de líquido e/ou ar. Com o equipamento posicionado no lúmen esofágico, a impedância entre os pares de eletrodos diminui rapidamente na presença de líquido ou aumenta na presença de ar.

Tratamento

Os principais objetivos do tratamento da DRGE incluem: melhora dos sintomas, cicatrização da mucosa e prevenção de complicações[17]. Consiste, basicamente, na associação de medidas comportamentais e tratamento medicamentoso. O tratamento cirúrgico fica restrito para pacientes com grandes HH, nos casos de complicações como estenose e adenocarcinoma ou para indivíduos que responderam satisfatoriamente ao tratamento clínico, porém, não podem ou não querem continuá-lo.

Medidas comportamentais

O paciente com DRGE deve ser orientado em relação à cronicidade da doença e sobre a necessidade de mudanças em hábitos de vida para garantir o sucesso do tratamento. Mudanças comportamentais e nos hábitos de vida que reduzam o refluxo patológico são as principais intervenções não farmacológicas no tratamento da DRGE[16,17].

Essas recomendações devem ser individualizadas de acordo com o tipo e a ocorrência dos sintomas. De maneira geral, recomenda-se emagrecimento para pacientes que estejam com sobrepeso ou obesidade, bem como aqueles que aumentaram de peso recentemente, uma vez que a redução em 3,5 pontos no IMC melhorou o controle dos sintomas em cerca de 40%[17,31]. Orientar intervalo de pelo menos duas a três horas após as refeições antes de dormir e elevar a cabeceira da cama devem ser procedimentos recomendados para todos os pacientes com sintomas noturnos[13]. A eliminação ou a redução de alimentos que possam desencadear sintomas, como chocolate, cafeína, álcool, alimentos ácidos e picantes, fica reservado para os pacientes que apresentam sintomas desencadeados por tais alimentos[13,17] (Quadro 5).

A suspensão ou a substituição de medicações relacionadas à piora dos sintomas, como aqueles listados na Tabela 1, deve ser considerada caso a caso[16].

Quadro 5. Principais mudanças de hábito de vida no tratamento da DRGE
Elevação da cabeceira da cama
Evitar deitar por 2 a 3 horas após a refeição
Perda de peso (IMC > 25 mg/kg)
Evitar alimentos quando forem causadores de sintomas (cafeína, chocolate, pimenta etc.)

Tratamento medicamentoso

A supressão ácida é o passo fundamental no tratamento da DRGE. Diversas classes de drogas estão envolvidas nessa finalidade, as quais compreendem principalmente os antiácidos, os bloqueadores do receptor H2 da histamina (BH2) e IBP.

Antiácidos

São as medicações mais antigas usadas para o alívio sintomático da DRGE, que possuem ação quase imediata após a ingestão. Entre as formulações disponíveis, destacam-se hidróxido de magnésio e de alumínio, além de suas combinações, carbonato de cálcio e o bicarbonato de sódio. Constituem boas opções para promover a melhora dos sintomas, porém não são medicações eficazes na cicatrização de mucosa ou na prevenção de complicações. Não devem ser usadas como monoterapia em pacientes com esofagite[17].

A combinação antiácido-alginato forma uma camada viscosa superficial e cria uma barreira física contra o refluxo gastroduodenal na mucosa esofágica, podendo ser utilizada em pacientes com DRGE leve ou complementar o tratamento nos casos com ulcerações e sangramento recente.

Bloqueadores H2 da histamina

Essa classe de medicação inibe a secreção ácida por meio da ligação ao receptor da histamina localizada na membrana basolateral das células parietais do estômago. Os principais agentes dessa classe incluem cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina. Promovem controle dos sintomas e cicatrização da mucosa, com eficácia de 50 a 75%, podendo ser indicados para pacientes com esofagite erosiva graus A e B de Los Angeles[17]. Os estudos demonstram melhor resultado que em comparação ao placebo, porém, pior quando comparados ao IBP, exceto na presença de de sintomas noturnos[17].

Inibidores da bomba de prótons

Desde de 1990, o tratamento-padrão da DRGE consiste na administração de IBP, inicialmente o omeprazol na dose 20 mg/dia, por período de pelo menos oito semanas. O objetivo do tratamento destina-se ao alívio sintomático e à cicatrização da mucosa, uma vez que é o medicamento mais efetivo em promover a supressão ácida e prevenir complicações[17].

Esses medicamentos atuam sobre a enzima H+/K+ ATPase, localizada na membrana apical da célula parietal gástrica, agindo na via final de produção do ácido. Atualmente existem vários IBP disponíveis: omeprazol,

lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, entre outros. Quando comparados, não se identificou grande diferença de eficácia entre eles[32], embora, o esomeprazol tenha pequena diferença favorável em indivíduos com esofagite grave[17] (Tabela 1). Devem ser administrados de 30 a 60 minutos antes da refeição para otimizar o controle da supressão ácida[13,17]. As doses equivalentes dos outros medicamentos da classe encontram-se na Tabela 1.

O tratamento com IBP deve ser iniciado com posologia única diária, antes da primeira refeição do dia. Para pacientes com resposta parcial, a terapia deve ser ajustada, tanto em relação à dose da medicação quanto as tomadas diárias, dividindo-a em duas vezes, principalmente para aqueles pacientes com sintomas noturnos, o que pode promover alívio adicional aos sintomas. A substituição com outro IBP pode ser tentada em pacientes refratários[13].

A terapia de manutenção com IBP deve ser mantida para pacientes que apresentem recorrência sintomática após interrupção da terapia ou em indivíduos com esofagite erosiva complicada com úlcera, estenose e EB[17]. Aproximadamente dois terços dos pacientes com a forma não erosiva da doença e aproximadamente 100% daqueles com esofagite erosiva graus B e C apresentarão recidiva de sintomas em seis meses[17]. Para estes, recomenda-se manter a menor dose que promova controle dos sintomas, com tentativas intermitentes de retirada da medicação[13]. Terapia como BH2 pode ser uma alternativa para manutenção de longo prazo, principalmente para aqueles pacientes cujo principal sintoma é a azia[13]. Esses medicamentos são seguros durante a gestação, após o primeiro trimestre[13].

A despeito da eficácia comprovada dessa classe, até 30% dos pacientes não apresentam melhora sintomática com o tratamento-padrão[22].

Procinéticos

Os procinéticos são agentes que aumentam o tônus do esfíncter inferior, além de aumentar o peristaltismo esofagiano e o esvaziamento gástrico. Incluem agonistas dos receptores 5-HT, agonistas dos receptores GABA e antagonistas dos receptores da dopamina.

A associação de procinéticos com a terapia-padrão parece melhorar a qualidade de vida dos pacientes de uma maneira global, porém não está associada a um alívio significativo dos sintomas ou alterações na resposta endoscópica em relação ao uso de somente IBP, além de aumentarem os efeitos colaterais, não estando, portanto, indicada de rotina, ficando restrita a casos selecionados[22].

Tratamento cirúrgico

A indicação cirúrgica deve ser embasada na combinação de achados dos exames radiológico, endoscópico, manométrico e pHmétrico.

Os pacientes com HH maior do que 2 cm com migração permanente, que requeiram altas doses de IBP para controle clínico, geralmente, serão os mais beneficiados com a correção cirúrgica, uma vez que esses fatores conferem pior prognóstico à DRGE. A técnica cirúrgica mais realizada na atualidade é a fundoplicatura à Nissen, com resultados excelentes com a técnica videolaparoscópica, a qual apresenta menos morbidade em comparação à técnica convencional aberta. Ela consiste na realocação do esôfago na cavidade abdominal, associada à hiatoplastia (aproximação dos pilares do hilo diafragmático) e à fundoplicatura (envolvimento do esôfago distal pelo fundo gástrico).

Tabela 1. Correlação de dose de IBP em relação ao omeprazol

Omeprazol	Lanzoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol
20 mg	30 mg	20 mg	40 mg	40 mg

A constatação de dismotilidade esofageana pode contraindicar o tratamento cirúrgico, uma vez que indica doença grave, ficando a esofagectomia como uma opção terapêutica para esses casos. Nas formas com estenose intensa, também pode ser uma opção[22].

Considerações finais

A DRGE é uma das doenças mais frequentes na população mundial, estimando-se a prevalência em 23 a 28% na Europa e nos Estados Unidos e cerca de 11% na América Latina (Brasil e Argentina).

Trata-se de uma doença crônica causada pelo refluxo de conteúdo gastroduodenal para o esôfago, capaz de provocar lesões teciduais e manifestações clínicas que alteram a qualidade de vida do indivíduo.

O diagnóstico clínico baseia-se na presença de sintomas de pirose e regurgitação, com frequência de, pelo menos, duas vezes por semana, por um período de 4 a 8 semanas. Pacientes com menos de 45 anos, sem histórico familiar de câncer e sem sinais e sintomas de alarme estão habilitados a realizar tratamento empírico com dose plena de IBP (p. ex., esomeprazol 40 mg/dia) por 8 semanas. A resposta clínica ao teste terapêutico confirma o diagnóstico de DRGE.

A endoscopia digestiva alta é primeiro exame indicado na suspeita de DRGE. Ela permite avaliar a existência e o grau de lesão mucosa, além de possibilitar a coleta de biópsias. Está formalmente indicada nos casos com sinais de alarme, histórico familiar de câncer, pacientes maiores de 45 anos e portadores de DRGE refratária ao tratamento com IBP.

A pHmetria é o exame de melhor sensibilidade e especificidade e está indicada em pacientes com: sintomas extraesofagianos com EDA normal; pré-operatório de fundoplicatura que apresentaram exame endoscópico sem esofagite; indivíduos com sintomas típicos e EDA sem alterações que, na vigência de dose plena de IBP, mantêm sintomas (pacientes refratários).

O tratamento tem como objetivos melhorar os sintomas, cicatrizar da mucosa e prevenir complicações. Consiste em mudança no estilo de vida, dieta e terapia medicamentosa, ficando o tratamento cirúrgico reservado para casos selecionados, como portadores de grandes HH, ca-

sos complicados com estenose e adenocarcinoma ou indivíduos que responderam satisfatoriamente ao tratamento clínico, porém não podem ou não querem continuá-lo.

Referências bibliográficas

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1900-20.
2. Moraes-Filho JPP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. Arq Gastroenterol. 2005;42(2):122-7.
3. Lee YY, McColl KE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27:339-51.
4. Ronkainen J, Agréus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27:325-37.
5. Sifrim D. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful. Am J Gastroenterol. 2001;96(9):2529-31.
6. Straathof JW, Ringers J, Lamers CB, Masclee AA. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by gastric distension with air. Am J Gastroenterol. 2001;96(8):2317-23.
7. Orr WC, Heading R, Johnson LF, Kryger M. Review article: sleep and its relationship to gastro-oesophageal reflux. Aliment Pharmacol Ther. 2004;9:39-46.
8. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, et al. Zollinger-Ellison syndrome: clinical presentation in 261 patients. Medicine (Baltimore). 2000;79:379-411.
9. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of GERD – esophageal manifestations. Aliment Pharmacol Ther. 2004;9:14-25.
10. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. Gastroenterology. 2000;119:1439-46.
11. Kim N, Lee SW, Cho SI, Park CG, Yang CH, Kim HS, et al.; H. pylori and Gerd Study Group of Korean College of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis andnon-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospectivestudy in Korea. Aliment Pharmacol Ther. 2007;27:173-85.
12. Minatsuki C, Yamamichi N, Shimamoto T, Kakimoto H, Takahashi Y, Fujishiro M, et al. Background Factors of Reflux Esophagitis and Non-Erosive Reflux Disease: A Cross-Sectional Study of 10,837 Subjects in Japan. PLoS ONE. 2013;8(7):e69891.
13. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308-28.
14. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. Gastroenterology. 1997;112(5):1442-7.
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al.; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection–the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-64.
16. Moraes-Filho JPP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W; Brazilian Gerd Consensus Group. Brazilian GERD Consensus Group. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. Arq Gastroenterol. 2010;47(1):99-115.
17. Dutta U, Moayyedi P. Management of reflux-related symptoms. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27:387-400.
18. Groen JN, Smout AJ. Supra-oesophageal manifestations of GERD. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003;15:1339-50.
19. Krugmann J, Neumann H, Vieth M, Armstrong D. What is the role of endoscopy and oesophageal biopsies in the management of GERD? Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27:373-85.
20. Vieth M, Peitz U, Labenz J, Kulig M, Nauclér E, Jaspersen D, et al. What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett's mucosa? Dig Dis. 2004;22:196-201.
21. Richter JE. Gastrooesopahgeal reflux disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007(21):609-31.
22. Ren LH, Chen WX, Qian LJ, Li S, Gu M, Shi RH. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2014;20(9):2412-9.
23. Lambert R, Sharma P. Paris workshop on columnar metaplasia. Endoscopy. 2005;37:879-920.
24. Riddell RH, Odze RD. Definition of Barrett's esophagus: time for a rethink is intestinal metaplasia dead? Am J Gastroenterol. 2009;104:2588.
25. Cameron AJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. Dis Esoph. 2002;15:106-8.
26. Sharma P. Clinical practice. Barrett's Esophagus. N Engl J Med. 2009;361:2548-56.
27. Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M, Krishna M, Achem SR, Devault KR, Bouras EP, et al. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2008;135:24-31.
28. Sharma P, Bansal A, Mathur S. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. Gastrointest Endoscopy. 2006;64:167-75.
29. Kara MA, Ennahachi M, Fockens P. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. Gastrointest Endosc. 2006;64:155-66.
30. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. Gut. 2004;50:1024-31.
31. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux inwomen. N Engl J Med. 2006;354:2340-8.
32. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1452-8.

7 Dor Abdominal

Aline Lopes Chagas
Flair José Carrilho

SUMÁRIO

Introdução

A avaliação de pacientes com dor abdominal é um dos grandes desafios para clínicos e cirurgiões. Corresponde a uma das queixas mais frequentes, tanto em unidades de emergência como em consultas ambulatoriais. Está presente em 75% dos adolescentes e em cerca da metade dos adultos saudáveis, questionados sobre sintomas gastrintestinais nos EUA.

Doenças benignas, como dispepsia e síndrome do intestino irritável (SII), são as causas mais comuns de dor abdominal. No entanto, ela também pode ser secundária a patologias graves e potencialmente fatais, como aneurisma dissecante da aorta e perfuração intestinal. Cabe ao investigador clínico definir quais pacientes podem ser observados e/ou tratados com medicações sintomáticas e aqueles que requerem investigação adicional.

A sensação dolorosa apresenta determinantes fisiológicos (natureza do estímulo, tipo de neurorreceptor) e psicossociais (etnia, personalidade, influências culturais). O significado para cada paciente da sensação de dor depende da sua gravidade e frequência, do grau de interferência nas atividades diárias e da tolerância individual. Assim, varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo.

Anatomia e fisiopatologia

É fundamental que o médico conheça as bases fisiopatológicas da dor abdominal, permitindo, assim, uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica.

Neurorreceptores

A percepção da dor (nocicepção) geralmente se inicia nos neurorreceptores de dor (nociceptores), que podem responder a vários tipos de estímulos, como distensão, espasmo ou isquemia. Existem dois tipos de fibras nervosas envolvidas na transmissão de estímulos dolorosos:

- Fibras A-delta (somatossensoriais): fibras mielinizadas. Conduzem rapidamente o estímulo, produzindo uma dor súbita e bem localizada; são encontradas predominantemente na pele e nos músculos.
- Fibras C (viscerais): fibras não mielinizadas. Conduzem o estímulo de forma mais lenta e produzem uma dor vaga ou em queimação, mal localizada; estão presentes no músculo, mesentério, vísceras abdominais e peritônio.

A maioria dos nociceptores presentes nas vísceras abdominais são fibras do tipo C, menos sensíveis e em menor quantidade que os presentes em órgãos sensitivos como a pele. Assim, é comum que pacientes com dor de origem abdominal se apresentem com uma dor vaga e mal localizada.

Os receptores sensoriais viscerais podem ser divididos em:

- Mecanorreceptores: localizados na parede das vísceras ocas (estômago, intestino), na superfície de órgãos sólidos (fígado, baço) e no mesentério. São sensíveis à distensão (p. ex., obstrução intestinal) e torção (p. ex., volvo de sigmoide), mas não são responsivos ao corte ou esmagamento (compressão).
- Quimiorreceptores: respondem a estímulos químicos e neurotransmissores. Inflamação, isquemia, lesão mecânica e necrose tecidual levam à liberação de substâncias (bradicinina, substância P, histamina, prostaglandinas, interleucinas, serotonina etc.) que ativam os nociceptores e têm efeitos diretos e indiretos na circulação e nos tecidos adjacentes à área envolvida. Adicionalmente, endorfinas são liberadas e têm papel importante, estimulando as vias inibitórias.

Vias de condução da dor

Três ordens de neurônios são responsáveis pela transmissão dos impulsos dolorosos. As terminações nervosas livres dos neurônios viscerais aferentes deixam os órgãos abdominais via nervos esplâncnicos até o corpo celular, localizado nos gânglios regionais (p. ex., celíaco, mesentérico superior). As fibras aferentes transmitem então os impulsos nervosos para o corno posterior da medula espinhal, onde fazem sinapse com neurônios de segunda ordem. Estes cruzam a comissura anterior e ascendem pela medula espinhal via trato espinotalâmico lateral e via trato retículo-espinhal contralateral. As fibras do trato espinotalâmico lateral projetam-se para os núcleos talâmicos, onde ocorre a sinapse com os neurônios de terceira ordem. Estes, por sua vez, carreiam o impulso doloroso para o córtex somatossensorial. As fibras do trato retículo-espinhal carreiam impulsos para os núcleos da formação reticular na ponte e bulbo, que se projetam para o sistema límbico e córtex frontal. O córtex somatossensorial torna possível a discriminação do estímulo doloroso, enquanto o sistema límbico e o córtex frontal são responsáveis pelos aspectos emocionais da dor (Figura 1).

Fibras inibitórias descendem a partir do córtex cerebral e conectam-se ao corno posterior via tálamo e tronco cerebral. Essas fibras inibitórias permitem a modulação do estímulo doloroso e liberam importantes neurotransmissores, que interferem na interpretação da dor.

Figura 1. Vias neurológicas da dor abdominal[1].

Aspectos clínicos e diagnósticos

Tipos de dor abdominal

A partir dos conceitos anatômicos e funcionais já revistos, a dor abdominal pode ser dividida em três tipos: visceral, somática ou referida.

Dor visceral

A dor visceral resulta do estímulo de nociceptores viscerais (fibras C), presentes na parede dos órgãos intra-abdominais (vísceras ocas, cápsula de órgãos sólidos). Os receptores são estimulados por estiramento, distensão ou contração excessiva da musculatura lisa. A inervação da maioria das vísceras é multissegmentar e transmite aferentes sensoriais para ambos os lados da medula espinhal, com menor número de terminações nervosas. Assim, levam a um tipo de dor vaga e mal localizada. O local da dor corresponde, aproximadamente, ao dermátomo inervado pelo órgão comprometido. A depender do órgão acometido, pode ser descrita no epigástrio – região periumbilical ou hipogástrio, como cólica ou queimação. Sintomas secundários ao estímulo autonômico podem estar presentes, como náuseas, vômitos, sudorese e palidez.

Dor somática (somatoparietal)

A dor somática resulta da irritação do peritônio parietal. As fibras nervosas mielinizadas (fibras A) trafegam por locais específicos na medula óssea, atingindo a medula espinhal através de nervos periféricos que correspondem aos dermátomos cutâneos entre a 6ª vértebra torácica (T6) e a 1ª lombar (L1). Assim, existe uma melhor correlação entre o local da dor e o segmento abdominal envolvido. A dor costuma ser de forte intensidade à palpação e pode se apresentar positiva à descompressão brusca. Pode ser agravada pelo movimento ou tosse. Geralmente é mais intensa e bem localizada do que a dor visceral.

Dor referida

A dor referida ocorre quando o órgão comprometido é diferente da área em que se percebe a dor (Figura 2). Resulta da convergência de neurônios aferentes viscerais e neurônios aferentes somáticos de diferentes regiões anatômicas para neurônios medulares de 2ª ordem no mesmo segmento. Pode ser percebida na pele ou em tecidos mais profundos e, com frequência, é bem localizada. Pode ocorrer de duas maneiras:

- dor sentida no abdome cuja origem, porém, é extra-abdominal (p. ex., IAM de parede inferior, pneumonia em bases pulmonares);
- dor extra-abdominal cuja origem é abdominal (p. ex., dor no ombro secundária a irritação diafragmática por abscesso subfrênico ou hepático).

Dor abdominal aguda *versus* crônica

- Dor aguda: poucos dias de duração, geralmente com piora progressiva;
- Dor crônica: dor que permanece inalterada por meses a anos.
- Dor subaguda: dor que não pode ser classificada com facilidade em nenhuma das outras categorias. Requer considerações no diagnóstico diferencial tanto de causas agudas como crônicas.

Pacientes graves e instáveis devem sempre ser manejados como quadro agudo. Também deve-se lembrar que o paciente com dor abdominal crônica pode apresentar exacerbações agudas ou uma causa nova de dor, não relacionada à dor que apresentava anteriormente.

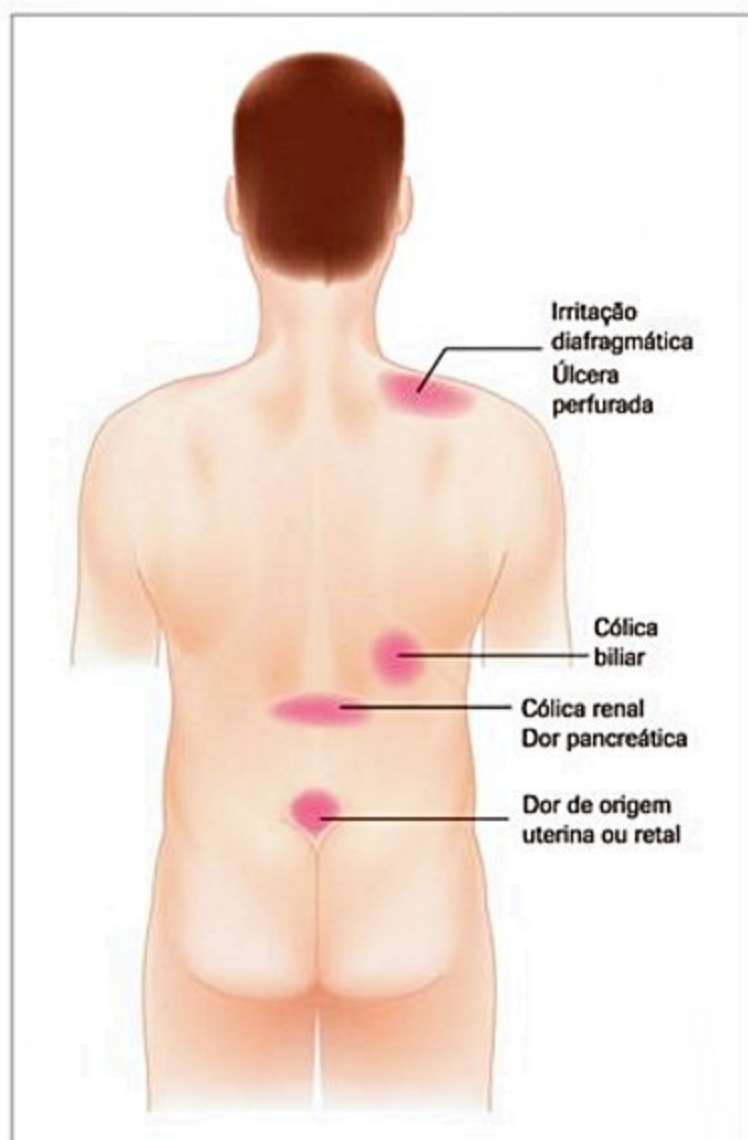



Figura 2. Dor referida na região dorsal.

Dor abdominal aguda

O objetivo na avaliação do paciente com dor abdominal aguda é um diagnóstico rápido, eficaz e preciso. As ferramentas mais importantes para abordagem desse paciente são a história clínica e o exame físico. Quando o diagnóstico permanece duvidoso após investigação inicial, a avaliação repetida e o uso racional de exames laboratoriais e de imagem esclarecem a maioria dos casos. Entretanto, quando o estado geral do paciente está se agravando e o diagnóstico permanece incerto, a exploração cirúrgica pode ser necessária. No Quadro 1, estão descritas as principais causas de dor abdominal aguda.

Achados clínicos

História clínica

Durante a anamnese, é fundamental uma história clínica detalhada, incluindo informações sobre localização, tempo de aparecimento, intensidade e características da dor. Isso permite, na maioria das vezes, que a etiologia seja definida.

Quadro 1. Causas de dor abdominal aguda

Gastrintestinais	Apendicite Úlcera péptica perfurada Obstrução intestinal Perfuração intestinal Diverticulite Doença inflamatória intestinal
Pancreáticas, biliares, hepáticas e esplênicas	Pancreatite aguda Colecistite aguda Abscesso hepático Ruptura ou sangramento de tumor hepático Hepatite aguda Colangite aguda Ruptura esplênica
Retroperitoneal	Hemorragia retroperitoneal
Vasculares	Aneurisma de aorta Isquemia mesentérica
Urológicas	Cálculo renal Pielonefrite
Ginecológicas	Ruptura de cisto ovariano Torção ovariana Gravidez ectópica Salpingite aguda Endometriose Ruptura uterina
Parede abdominal	Hematoma de reto abdominal

Localização

Frequentemente, os pacientes têm dificuldade de descrever de forma precisa a localização da dor pelas questões neuroanatômicas já descritas (p. ex., inervação predominante por fibras tipo C).

A maioria dos órgãos abdominais, embriologicamente, deriva de estruturas da linha média e mantém a inervação bilateral. A dor, decorrente da lesão destes órgãos, é pouco lateralizada, sendo referida na linha média (Figuras 3 e 4 e Quadro 2).

A dor secundária à lesão de órgãos que assumem posições mais laterais (rins, ovários, ureteres e vesícula), em geral, é descrita no local correspondente ao órgão envolvido.

A dor secundária à irritação do peritônio parietal é bem localizada pela inervação por fibras aferentes somáticas, pela maior densidade de fibras nervosas e pela ausência da inervação bilateral. Assim, uma dor visceral, inicialmente mal definida e localizada na linha média, pode se modificar e se tornar bem localizada, à medida que o peritônio parietal adjacente torna-se irritado ou inflamado, como na apendicite aguda.

Tempo de evolução

A dor abdominal pode ser caracterizada, de acordo com o tempo de evolução, em:

Figura 4. Localização da dor e origem embriológica do órgão abdominal.
Fonte: adaptada de Yamada[4].

Figura 3. Localização da dor abdominal visceral na região ventral.
Fonte: adaptada de Yamada[4].

Quadro 2. Localização da dor *versus* origem embriológica

Origem embriológica	Localização da dor
Intestino anterior (esôfago distal, estômago, duodeno proximal, fígado, sistema biliar e pâncreas)	Dor na linha média, no epigástrio
Intestino médio (intestino delgado, apêndice, cólon ascendente, 2/3 proximais do cólon transverso)	Dor na região periumbilical. A dor derivada do íleo, entretanto, também pode se localizar no quadrante inferior direito
Intestino posterior (cólon, transverso distal, cólon descendente, reto e sigmoide)	Localizam-se na linha média, no abdome inferior (entre o umbigo e a sínfise púbica)

- Dor de início súbito: o paciente consegue determinar, com precisão, o momento do surgimento da dor. Geralmente está associada a um evento catastrófico, como ruptura de aneurisma abdominal, perfuração de úlcera péptica, entre outras causas.
- Dor rapidamente progressiva: evolui com piora em algumas horas. Observada em casos de pancreatite, isquemia mesentérica, cólica renal.
- Dor de evolução gradual ou insidiosa: evolui de forma mais lenta, às vezes, sem determinação precisa do início da dor. Ocorre tipicamente na doença ulcerosa péptica, obstrução intestinal distal, entre outras causas. Várias

causas de dor rapidamente progressiva também podem apresentar esse padrão.

No Quadro 3, encontram-se as causas de dor abdominal aguda de acordo com a forma de apresentação.

Intensidade

A intensidade da dor abdominal está diretamente relacionada à magnitude do estímulo doloroso, podendo ser descrita como leve, moderada ou grave ou pode ser avaliada se utilizando escalas (p. ex., 1 a 10). A graduação da dor em escalas tem baixo valor inicial, mas é útil no acompanhamento do paciente ao longo do tempo.

A sensação dolorosa, entretanto, é um dado subjetivo que é influenciado por vários fatores, como percepção sensitiva, personalidade e experiências dolorosas prévias. A avaliação visual do paciente e o exame físico são essenciais para uma melhor caracterização.

Progressão

Com relação à progressão da dor abdominal, pode-se descrevê-la como:

- Autolimitada: ocorre melhora progressiva da dor (p. ex., gastroenterite).
- Intermitente: apresenta-se com períodos de melhora e piora (padrão crescente-decrescente da cólica renal e cólica biliar).
- Constante: pode ter caráter estável (dificilmente tendo causa cirúrgica) ou progressivo (apendicite, salpingite, diverticulite).

Caracterização da dor

A dor abdominal pode ser descrita pelo paciente de várias maneiras. Algumas delas podem auxiliar no diagnóstico diferencial:

- Dor tipo peso: pode estar relacionada a retardo no esvaziamento gástrico, à distensão de vísceras ocas ou da cápsula de órgãos sólidos.
- Dor tipo cólica: apresenta padrão crescente-decrescente, em geral pela luta peristáltica contra obstáculo luminal mecânico (cólica biliar, cólica renal).
- Dor tipo queimação ou pontada: pode se apresentar na dor visceral de diferentes órgãos.
- Dor contínua: comprometimento da serosa peritoneal por processo inflamatório (peritonite), neoplásico ou distensão da cápsula de órgãos sólidos.

Fatores de melhora e piora

A interrogação sobre fatores de melhora e piora pode ajudar a esclarecer a natureza da dor. Entre eles, pode-se destacar:

1. Posição:
   - Piora da dor com pequenos movimentos: sugere peritonite (paciente tende a ficar parado).
   - Movimentação constante na tentativa de aliviar a dor e de encontrar uma posição confortável: dor de origem visceral (p. ex., cólica real ou obstrução intestinal).
   - Dor que melhora com a flexão anterior do tronco (posição genupeitoral ou "em prece maometana") e que piora na posição supina: sugere processo retroperitoneal (p. ex., pancreatite, tumor de pâncreas).
   - Dor que alivia com o paciente deitado e a flexão da perna direita sobre o quadril: irritação do músculo psoas (p. ex., abscesso secundário a doença de Crohn).
   - Piora da dor com inspiração profunda ou tosse: irritação diafragmática (p. ex., abscesso subfrênico ou hepático).
2. Hábito intestinal: dor aliviada pela evacuação; sugere origem colônica.
3. Alimentos: podem exacerbar a dor (úlcera gástrica, isquemia mesentérica crônica, cólica biliar, obstrução intestinal) ou aliviar (úlcera duodenal não complicada).

Quadro 3. Dor abdominal aguda de acordo com a forma de apresentação

Início súbito (segundos a minutos)	Rapidamente progressiva (1 a 2 horas)	Início gradual (por horas até dias)
Úlcera péptica perfurada	Cólica biliar	Apendicite
Ruptura de aneurisma de aorta	Colecistite	Colecistite
Ruptura de abscesso ou hematoma	Cólica renal	Pancreatite aguda
Infarto mesentérico	Obstrução intestinal proximal	Diverticulite
Infarto agudo do miocárdio	Pancreatite aguda	Salpingite
Ruptura de gravidez ectópica	Diverticulite	Doença ulcerosa péptica
Ruptura esofágica (síndrome de Boerhaave)	Apendicite	Gravidez ectópica (antes da ruptura)
	Isquemia mesentérica	Pielonefrite
		Abscesso intra-abdominal
		Obstrução intestinal distal
		Hérnia encarcerada
		Neoplasias com perfuração
		Doença inflamatória intestinal

4. Medicações: dor aliviada pelo uso de antiácidos (p. ex., doença ulcerosa péptica ou esofagite).

Sintomas associados

É sempre importante investigar a presença de outros sintomas associados à dor abdominal, como:

- Sintomas constitucionais: febre, calafrios, perda ponderal, mialgia, artralgia.
- Sintomas gastrintestinais: anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, icterícia, flatos, sangramento gastrointestinal.
- Outros: disúria, queixas menstruais e genitais nas mulheres.

História médica pregressa, familiar e hábitos de vida (Quadro 4)

Na anamnese, é fundamental avaliar:

- Causas de dor abdominal recorrente (cólica biliar, pseudo-obstrução intestinal, doença inflamatória pélvica).
- Doenças sistêmicas que podem ter como sintoma dor abdominal (lúpus, cetoacidose diabética, porfiria, anemia falciforme, esclerodermia).
- Medicações utilizadas.
- Etilismo, tabagismo, abuso de substâncias ilegais, história epidemiológica e ocupacional.
- Contato com pessoas ou animais doentes.
- História familiar: anemia falciforme, febre familiar do Mediterrâneo.

Exame físico

O exame abdominal deve ser, preferencialmente, realizado antes da administração de narcóticos ou de outras medicações que possam interferir nos achados. Os seguintes passos devem ser realizados:

1. Avaliação geral: a forma de apresentação do paciente, como aparência e expressão facial, habilidade de conversar, padrão da respiração, posição no leito e postura, pode dar pistas com relação ao diagnóstico. Um paciente deitado no leito em posição fetal, evitando se movimentar

Quadro 4. Etiologia e características da dor abdominal

Patologia	Aparecimento	Localização	Características	Padrão	Irradiação	Intensidade	Fatores de melhora/piora
Apendicite	Progressivo/ gradual	Periumbilical, depois QID	Inicialmente difusa, depois localizada	Constante	QID	Moderada	Piora da dor com o movimento
Colecistite	Agudo	QSD	Localizada	Cólica	Dorso e escápula D	Moderada	Piora com alimentação
Pancreatite	Agudo	Hipogástrio, dorso ou QSE	Localizada	Constante	Dorso	Moderada a forte	Melhora com a flexão do tronco para frente
Diverticulite	Progressivo	QIE	Localizada	Constante	QIE e região lombar E	Leve a moderada	Piora da dor com o movimento e peristaltismo intestinal
Úlcera péptica perfurada	Súbito	Epigástrio, QSD ou QSE	Localizada inicialmente, difusa posteriormente	Constante	Ausente	Forte	Piora com a alimentação
Obstrução intestinal	Progressivo	Periumbilical	Difusa	Flutuante	Ausente	Moderada	Piora com a alimentação Melhora com SNE
Isquemia mesentérica	Agudo	Periumbilical	Difusa	Agonizante/ episódica	Ausente	Forte	Piora com a alimentação
Ruptura de aneurisma abdominal	Súbito	Abdominal, dorso e flanco	Difusa	Dilacerante	Dorso ou flanco	Forte	
Gastroenterite	Progressivo	Periumbilical	Difusa	Cólica	Ausente	Leve a moderada	Piora com evacuações
Doença inflamatória pélvica	Progressivo	QIE e pelve	Localizada	Constante	Abdome superior	Moderada	
Ruptura de gravidez ectópica	Súbito	QIE e pelve	Localizada	Constante	Ausente	Moderada	Melhora com a movimentação
Cólica renal	Agudo	Dor em flanco unilateral	Localizada	Cólica	Dorso ou flanco	Moderada a forte	Melhora com a movimentação

QID: quadrante inferior direito; QSD: quadrante superior direito; QIE: quadrante inferior esquerdo; D: direita; E: esquerda.

ou falar, com expressão de dor intensa, sugere peritonite. Por outro lado, um paciente que se movimenta com muita frequência, trocando de posição na tentativa de aliviar a dor, provavelmente tem dor de origem visceral (cólica renal, obstrução intestinal).

2. Sinais vitais: avaliar sinais de instabilidade hemodinâmica (taquicardia, hipotensão, taquipneia), presentes, por exemplo, nas hemorragias intra-abdominais e no choque séptico. A presença de febre (nos quadros de apendicite, diverticulite e colecistite) é tipicamente baixa, enquanto a febre alta é vista na colangite, pielonefrite, doença inflamatória pélvica ou perfuração visceral com peritonite.

3. Avaliação dos sistemas: procura de causas extra-abdominais de dor abdominal (pneumonia, infarto agudo do miocárdio), assim como avaliação de patologias associadas (p. ex., fibrilação atrial como causa de êmbolo na isquemia mesentérica).

Exame abdominal

1. Inspeção: avaliar presença de distenção, sugerindo obstrução intestinal, hérnias, cicatrizes, peristaltismo visível, equimoses ou ascite. Abdome escavado e tenso é visto na peritonite.

2. Ausculta: ausência de ruídos intestinais é um dos sinais de peritonite difusa. Ruídos intestinais hiperativos e intermitentes, associados à piora da dor, sugerem obstrução intestinal, e também estão presentes na gastroenterite. Sopros abdominais estão presentes em estenoses vasculares.

3. Percussão: hipertimpanismo associado à distensão abdominal sugere obstrução intestinal. Dor produzida por discreta percussão do abdome indica peritonite.

4. Palpação. Realizada para avaliar:

- Presença de rigidez, tensão abdominal ou defesa: acontece como resposta à inflamação peritoneal. A investigação é realizada com a compressão leve e delicada (melhor do que a profunda) da parede abdominal com as duas mãos. Tensão generalizada e difusa sugere peritonite generalizada. Na tensão causada por contração voluntária da parede abdominal, ocorre relaxamento da musculatura com inspiração profunda. Já na contração involuntária, a rigidez da parede não se modifica com essa manobra, sendo um sinal sugestivo de peritonite.
- Localização da dor: sempre iniciar a palpação em um local distante daquele onde a dor é referida, atingindo, aos poucos, o ponto mais doloroso. A presença de um local específico de dor à palpação é um dado importante para definir a origem da dor. No Quadro 5, estão descritos alguns sinais ao exame que podem auxiliar no diagnóstico.
- Nas suspeita de hérnias encarceradas, deve-se examinar canais inguinal e femoral, região umbilical e cicatrizes cirúrgicas.
- A presença de massas palpáveis pode estar associada a neoplasias benignas ou malignas, visceromegalias e inflamação.

5. Exame retal: avaliar presença de lesões perianais (sugestivas de doença de Crohn). O toque retal pode revelar presença de sangue ou tumorações, e dor localizada é sugestiva de abscesso intra-abdominal ou apendicite.

6. Exame pélvico: é mandatório em mulheres com dor abdominal, na procura de evidências de salpingite ou massas anexiais.

Dor abdominal intensa com piora progressiva e exame abdominal "inocente" pode estar presente em quadros de isquemia mesentérica.

Exames complementares (Quadro 6 e Figura 5)

Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais devem refletir as suspeitas diagnósticas elaboradas a partir da história clínica e do exame físico.

- Hemograma completo com diferencial e urina I: devem ser solicitados para a maioria dos pacientes.
- Ureia, creatinina, eletrólitos, gasometria arterial e glicose: avaliação do estado volêmico, metabólico, acidobásico e função renal.
- Enzimas hepáticas e amilase: importante principalmente em pacientes com dor em abdome superior.
- Teste de gravidez: obrigatório em toda mulher em idade reprodutiva com dor em abdome inferior.
- Outros testes: baseados nas suspeitas diagnósticas.

Exames de imagem

Os exames de imagem solicitados também devem responder a questões formuladas a partir da avaliação clínica inicial.

Quadro 5. Sinais no exame físico do paciente com dor abdominal

Sinal ou manobra ao exame físico	Descrição do achado	Causa de dor abdominal associada
Ponto de McBurney	Dor à descompressão na palpação de FID	Apendicite Outras: salpingite
Sinal de Murphy	Dor desencadeada pela inspiração profunda, durante a palpação de HCD	Colecistite
Teste de Carnett	Resposta da dor quando o paciente tensiona os músculos da parede abdominal tentando levantar a cabeça da maca	Piora da dor: sugere patologia da parede abdominal Melhora da dor: sugere que a origem da dor seja visceral
Sinal do ileopsoas	Dor à extensão passiva da perna	Abscesso de psoas

FID: fossa ilíaca direita; HCD: hipocôndrio direito.

Quadro 6. Exames laboratoriais e de imagem

Exame	Etiologia
Hemograma com leucocitose	Infecções (abscesso intra-abdominal, pielonefrite); isquemia intestinal; úlcera péptica perfurada; colecistite
Amilase	Pancreatite; obstrução intestinal; úlcera péptica perfurada; perfuração intestinal; isquemia mesentérica
Lipase	Pancreatite (mais específica do que a amilase); obstrução intestinal; úlcera duodenal perfurada
Testes de função hepática e enzimas hepáticas	Colecistite (↑ fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase e bilirrubinas); isquemia mesentérica (pode elevar fosfatase alcalina); hepatites
Urina I	Infecção do trato urinário; litíase renal (hematúria)
Radiografia simples de abdome	Perfuração intestinal (pneumoperitônio); obstrução intestinal/volvo (dilatação de alças intestinais e nível hidroaéreo); aneurisma de aorta abdominal (aorta dilatada e calcificada); isquemia mesentérica (alças dilatadas, nível hidroaéreo, pneumatose intestinal [ar na parede intestinal], *thumbpriting* [edema da parede das alças intestinais com identações convexas no lúmen]), pancreatite crônica agudizada (calcificações), litíase renal
Radiografia de tórax	Pneumoperitônio; pneumonia
Tomografia abdominal	Apendicite; diverticulite; obstrução intestinal; pancreatite; aneurisma de aorta abdominal (paciente estável); isquemia mesentérica; litíase renal
Ultrassonografia de abdome e pelve	Colecistite; apendicite (menor acurácia do que a TC); litíase renal; aneurisma de aorta abdominal (pacientes instáveis); gravidez ectópica; endometriose; torção de ovário; abscesso tubo-ovariano
Angiografia	Isquemia mesentérica

1. Radiografias planas do abdome: devem incluir uma radiografia em posição supina e outra em posição ortostática. Na impossibilidade da posição em pé, pode-se realizar em decúbito lateral. Estudos recentes têm demonstrado que é um exame de baixa sensibilidade (30%), especificidade (87,8%) e acurácia (56%) no diagnóstico da dor abdominal aguda, quando comparado com a TC de abdome sem contraste (sensibilidade, especificidade e acurácia de 96, 95,1 e 95,6%, respectivamente). Sua maior utilidade é na detecção de corpos estranhos intra-abdominais (sensibilidade de 90%) e de obstrução intestinal (sensibilidade de 49%), sendo de pouca utilidade no diagnóstico definitivo de causas comuns de dor abdominal como apendicite, pancreatite, diverticulite e pielonefrite (Figura 6).

Só 10% das radiografias abdominais revelam achados diagnósticos da causa da dor. Entretanto, são exames de baixo custo e geralmente disponíveis, sendo solicitados na maioria dos casos.

O objetivo é avaliar presença de nível líquido, distenção de alças intestinais, calcificações.

2. Radiografia de tórax: avaliar presença de pneumoperitônio e excluir causas intratorácicas de dor abdominal (p. ex., pneumonia de lobo inferior) (Figura 7).

3. Ultrassonografia (USG): avaliação rápida e de baixo custo de árvore biliar, fígado, pâncreas, baço, rins, vias urinárias e órgãos pélvicos. Exame inicial de escolha para o diagnóstico de várias patologias abdominais: aneurisma de aorta abdominal (paciente instável), cólica biliar, colecistite, gravidez ectópica, abscesso tubo-ovariano, litíase renal. As USG transvaginal e transretal podem ser úteis na identificação de anormalidades pélvicas. A USG com Doppler permite avaliação de lesões vasculares, como aneurismas de aorta ou visceral, trombose venosa e anomalias (Figura 8).

4. Tomografia de abdome: é o exame mais versátil para avaliação da dor abdominal. Permite a identificação de pneumoperitônio, padrões anormais das alças intestinais e calcificações (como na radiografia plana de abdome). Também pode revelar lesões inflamatórias (apendicite, diverticulite, pancreatite), neoplásicas, vasculares (aneurisma, trombose portal), traumáticas (lesão hepática, esplênica, renal) e hemorragias intra-abdominais e retroperitoneais. Como já relatado, em estudos recentes, a tomografia de abdome tem se mostrado um exame com maior acurácia no diagnóstico das causas de dor abdominal que a radiografia simples de abdome. Assim, deve ser considerada uma alternativa à radiografia como modalidade inicial na avaliação desses pacientes em centros que disponibilizem esse tipo de exame (Figuras 9 e 10).

5. Outros exames de imagem (angiorressonância, colangiorressonância): podem auxiliar no esclarecimento do quadro de dor abdominal. Entretanto, são de alto custo e não estão disponíveis em grande parte dos serviços.

Outros testes diagnósticos

Outros métodos diagnósticos podem ocasionalmente ser necessários na avaliação do paciente com dor abdominal:

- Lavagem peritoneal: útil na identificação de hemoperitônio após traumas perfurantes ou com armas de fogo

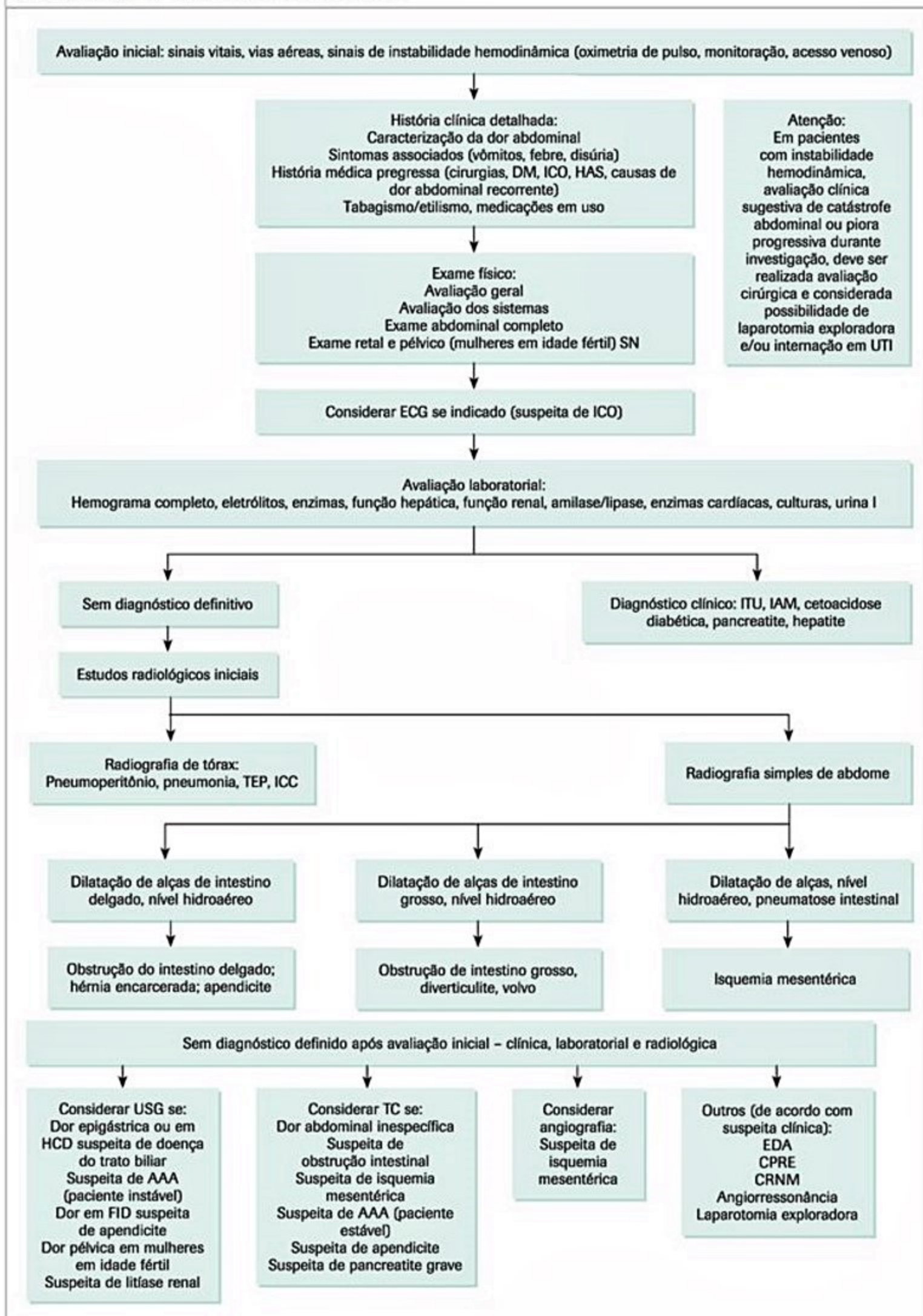



Figura 5. Manejo da dor abdominal aguda.

Figura 6. Radiografia simples de abdome, em posição ortostática, demonstrando níveis hidroaéreos. Imagem gentilmente cedida por Dr. Manoel Rocha.

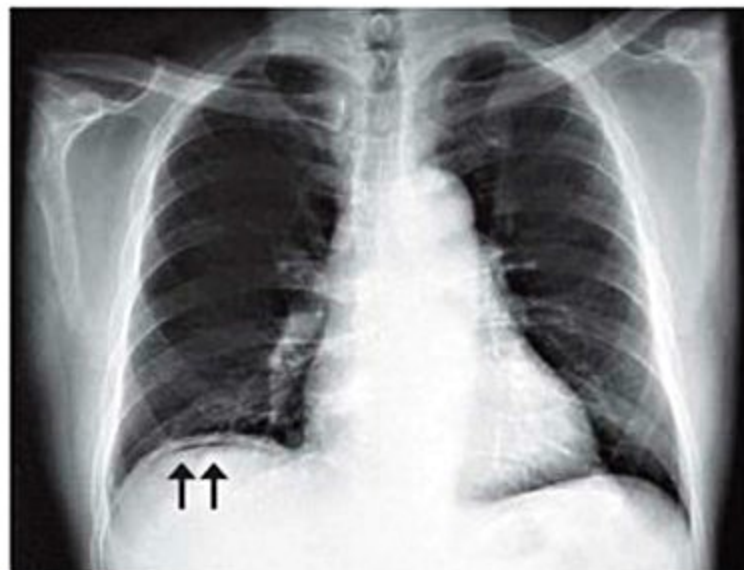



Figura 7. Radiografia de tórax demonstrando pneumoperitôneo. Imagem gentilmente cedida por Dr. Manoel Rocha.

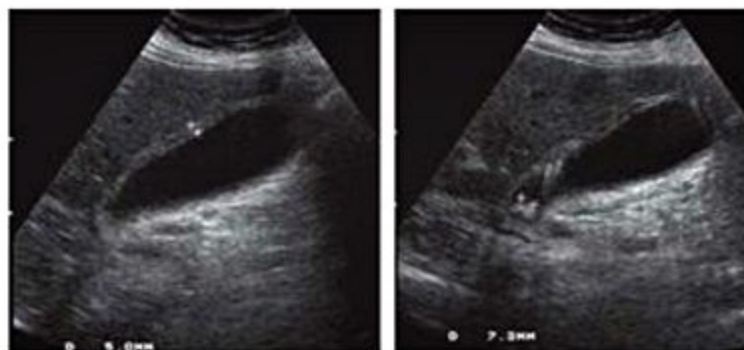



Figura 8. Colecistite aguda. Paciente com 50 anos, com dor em HCD, Murphy positivo, e febre há 3 dias. No USG, vesícula com parede espessa (5 mm) e cálculo impactado em infundíbulo. Imagem gentilmente cedida por Dra. Denise Paranaguá.

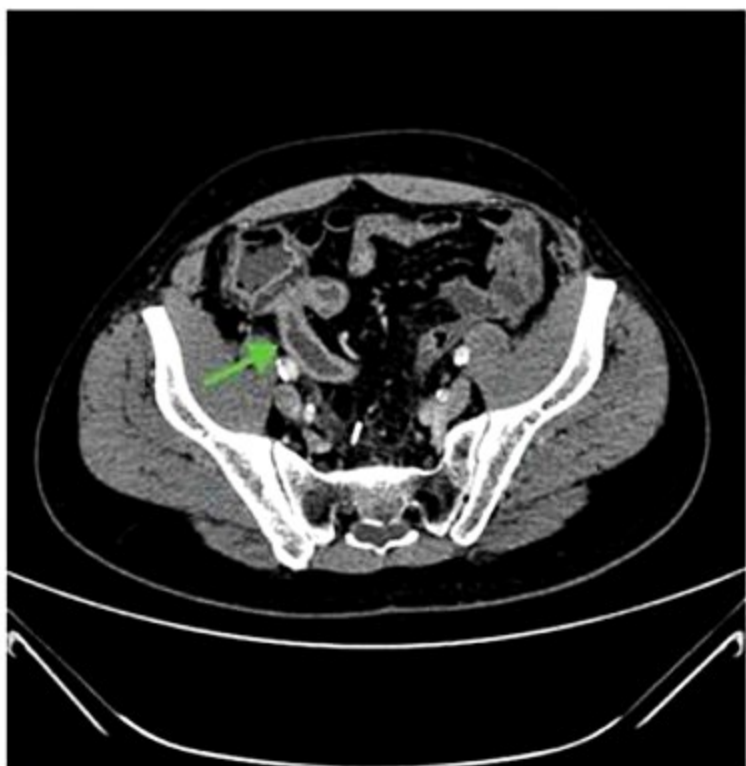



Figura 9. Apendicite aguda. Tomografia computadorizada de abdome demonstrando espessamento e realce parietal do apêndice e densificação da gordura adjacente. Imagem gentilmente cedida por Dr. Roberto Blasbalg.

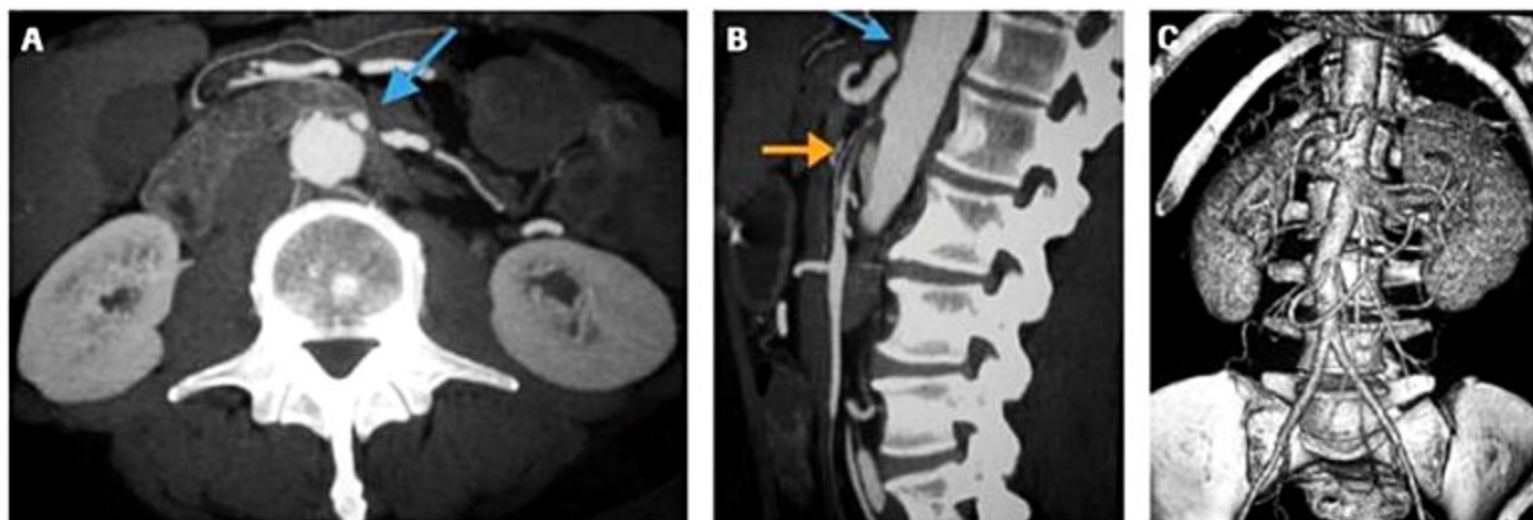



Figura 10. Paciente de 56 anos, tabagista, com dor abdominal pós-prandial, perda ponderal e diarreia. Realizou angiotomografia de abdome, sendo feito diagnóstico de angina mesentérica. A e B: Intensa estenose/oclusão da origem do tronco celíaco (seta azul). B: Oclusão/suboclusão da origem da artéria mesentérica superior (seta laranja). C: Colaterais de fino calibre provenientes de artérias diafragmáticas, circulação arterial hepática, ramos das ilíacas internas e arcada de Drumond e Riolan.

e na detecção de material fecaloide ou purulento após perfuração ou isquemia visceral.

- Laparoscopia diagnóstica: útil nos casos em que o diagnóstico é duvidoso e a condição clínica do paciente requer intervenção. A acurácia diagnóstica em pacientes com dor abdominal aguda não traumática é de 93 a 98%.
- Laparotomia exploradora: reservada para pacientes portadores de um quadro de "catástrofe" intra-abdominal com diagnóstico evidente pela história e exame físicos ou naqueles sem diagnóstico, nos quais o atraso na intervenção pode ser fatal.

Dor abdominal crônica

A dor abdominal crônica é uma queixa muito frequente na prática clínica. Um estudo realizado nos EUA com cerca de 1 milhão de americanos demonstrou que 13% deles apresentavam "dor de estômago" e 15% "dor em abdome inferior", ambas crônicas. Várias doenças podem levar à dor abdominal crônica (Quadro 7). A maioria decorre de distúrbios funcionais, como SII ou dispepsia funcional, entretanto, uma avaliação clínica adequada é fundamental para que doenças orgânicas potencialmente tratáveis não sejam subdiagnosticadas.

Para uma abordagem prática do paciente com dor abdominal crônica, deve-se seguir tais pontos:

- A dor é de origem funcional, de parede abdominal ou associada a distensão gasosa?
- Excluir doença orgânica.
- Tratamento da dor abdominal crônica funcional.

Avaliação clínica

A abordagem inicial do paciente com dor abdominal crônica deve buscar diferenciar o paciente portador de doença funcional benigna daquele com patologia orgânica. No Quadro 7, estão listados sinais e sintomas que sugerem um diagnóstico de doença orgânica.

Quadro 7. Achados sugestivos de doença estrutural ou orgânica
Perda ponderal
Sangramento gastrintestinal
Início mais recente
Sintomas descritos com termos mais sensoriais que emocionais
Mais variável ou intermitente em intensidade
Localização mais precisa
Melhor resposta a analgésicos de ação periférica (AINH) e/ou antiespasmódicos
Relacionado a eventos que alteram o hábito intestinal
Menor relação com problemas nos relacionamentos interpessoais

A presença de sinais e sintomas de alarme – idade acima de 50 anos, sangramento gastrintestinal, perda ponderal, alteração recente do hábito intestinal – deve sempre chamar a atenção para uma doença orgânica (Quadro 8). Assim, uma história clínica e exame físico adequados são essenciais no diagnóstico diferencial da dor abdominal crônica.

Quadro 8. Diagnóstico diferencial de dor abdominal crônica ou recorrente[5]

Doenças orgânicas	Doenças gastrintestinais funcionais
■ Pancreatite crônica ■ Neoplasias abdominais (carcinomas, linfomas, sarcomas) ■ Doença inflamatória intestinal ■ Isquemia mesentérica crônica ■ Doenças inflamatórias pélvicas ■ Endometriose ■ Doenças biliares (colecistopatia calculosa, disfunção do esfíncter de Oddi)	■ Síndrome do intestino irritável (SII) ■ Dispepsia funcional ■ Síndrome da dor abdominal crônica funcional

História clínica

É fundamental a avaliação das características da dor, a cronologia, a localização, os fatores de melhora e piora e os sintomas associados. Descrição de história médica pregressa, revisão dos sistemas e história familiar também devem ser pesquisados. Com relação à forma de apresentação, a dor pode ser classificada em intermitente ou persistente.

1. Dor abdominal crônica intermitente: caracteriza-se por períodos "livres de dor" intercalados com crises dolorosas, que duram de minutos a horas, podendo chegar a dias. Várias patologias podem originar esse tipo de dor, sendo frequentemente causas tratáveis:

- Doenças do trato biliar (colelitíase, coledocolitíase e disfunção do esfíncter de Oddi): levam a desconforto abdominal intermitente, geralmente localizado no hipocôndrio direito ou epigástrio.
- Dor abdominal associada a alterações do hábito intestinal (frequência ou consistência das fezes) ou que melhora com evacuações, podendo ser secundária à síndrome do intestino irritável (SII).
- Desconforto abdominal pós-prandial: sugere isquemia intestinal crônica ou obstrução intestinal intermitente (secundário a doença de Crohn, hérnias internas ou de parede abdominal, aderências).
- Dor pélvica com meses de intervalo: é sugestiva de endometriose ou Mittelschmerz.
- Dor tipo úlcera: pode representar uma dispepsia não ulcerosa ou uma pancreatite crônica (esta última também é sugerida se etilismo crônico estiver presente).

2. Dor abdominal crônica persistente: é aquela constante ou presente na maior parte do tempo. Também pode estar relacionada a causas orgânicas ou ser de origem funcional:

- Dor ou desconforto localizado no abdome superior (entre o apêndice xifoide e região umbilical): pode ser classificado como síndrome dispéptica. Entre as várias causas existentes (DRGE, doença ulcerosa péptica, câncer gástrico, dispepsia funcional), é difícil definir o diagnóstico definitivo apenas com base na história clínica.
- Dor em abdome inferior ou médio que melhora com evacuações, ou está associada a alterações na frequência e/ou consistência das fezes: sugere síndrome do intestino irritável (SII). Também está associada a distúrbios psiquiátricos.
- Dor abdominal crônica associada à má absorção intestinal (esteatorreia), perda ponderal e etilismo crônico: sugerem pancreatite crônica.

Exame físico

Deve incluir um exame abdominal cuidadoso e avaliação geral dos sistemas em busca de manifestações extra-abdominais da patologia de base.

1. Icterícia: associada com doença do trato biliar e pâncreas (coledocolitíase, câncer de pâncreas e de vias biliares), hepatopatia crônica subjacente e neoplasias malignas hepáticas.
2. Distenção abdominal e hipertimpanismo: sugestiva de obstrução intestinal.
3. Massa abdominal: sugere neoplasia visceral ou abscessos.
4. Ascite: indica doença hepática crônica subjacente, malignidade ou doenças peritoneais.
5. Exame proctológico: lesões perianais sugerem doença de Crohn. No toque retal, a presença de sangue pode estar presente em doenças ulcerosas pépticas, doença inflamatória intestinal (DII) e neoplasias intestinais. Podem ser identificadas massas suspeitas para neoplasia de cólon.
6. Avaliar também presença de hérnias, cicatriz cirúrgica, dor localizada.

Avaliação laboratorial

A avaliação laboratorial deve se basear no diagnóstico diferencial, gerado a partir da história e exame físico.

1. Hemograma completo: anemia pode estar presente em casos de doença inflamatória intestinal, neoplasias ou intoxicação por metal pesado.
2. Enzimas hepáticas: elevação de transaminases e fosfatase alcalina, associada com aumento de bilirrubina, pode estar presente na coledocolitíase sintomática e nas neoplasias de vias biliares e pâncreas.
3. VHS e PCR: aumentados na DII e em doença vascular associada à colagenoses.
4. Porfirinas urinárias: devem ser realizadas na suspeita de porfiria aguda intermitente.
5. Anticorpo antiendomísio e/ou antitransglutaminase: investigação de doença celíaca.
6. Glicemia, ureia, creatinina e eletrólitos: investigação de causas orgânicas.

Exames complementares

1. Radiografia simples de abdome: pode evidenciar obstrução intestinal (hérnia interna, intussuscepção). Calcificações pancreáticas sugerem pancreatite crônica.
2. USG de abdome: colelitíase e dilatação da via biliar.
3. TC de abdome: muito útil na avaliação pancreática, na investigação de neoplasias intra-abdominais e na avaliação do paciente com suspeita de doenças de origem intestinal, como as doenças inflamatórias intestinais (DII).
4. Endoscopia digestiva alta: avaliação de síndrome dispéptica, anemia associada à dor abdominal, quadros obstrutivos altos.
5. Colonoscopia: indicada nos casos de alteração recente do hábito intestinal, síndrome consuptiva, sangramento gastrintestinal ou anemia, associados a quadro doloroso. Importante na suspeita de DII e neoplasias colônicas.
6. CPRE: indicada em casos de coledocolitíase, disfunção do esfíncter de Oddi e em alguns casos de suspeita de pancreatite crônica.

Dor crônica da parede abdominal

A dor crônica da parede abdominal é frequentemente subdiagnosticada ou confundida com dor de origem visceral, muitas vezes levando a uma extensa investigação diagnóstica antes que o diagnóstico preciso seja feito. A

prevalência exata é desconhecida. Estudos referem que 5 a 10% dos pacientes encaminhados para o gastroenterologista e até 20% dos pacientes admitidos no serviço de cirurgia abdominal têm dor crônica de parede abdominal. É mais frequente em mulheres e o pico de incidência é entre as idades de 30 a 50 anos.

Embora muitas condições possam causar dor crônica no abdome, a denominação "dor crônica de parede abdominal" geralmente se refere a síndrome do aprisionamento dos nervos cutâneos abdominais (*Abdominal Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome* – ACNES), a causa mais comum desta condição. Tem sido sugerido que os feixes neurovasculares de T7 a T11 podem ser a origem da dor na parede abdominal. O aprisionamento dos feixes nervosos pode ser causado por compressão mecânica por alguma estrutura próxima, trauma, edema local ou cicatrização pós-cirurgia abdominal. O diagnóstico geralmente pode ser estabelecido pela história e exame físico. Um sinal de Carnett positivo reforça a impressão diagnóstica. Esta manobra é realizada com o paciente em decúbito dorsal enquanto o examinador localiza o ponto álgico com a indicação do paciente. Quando o examinador pressiona o ponto com os dedos o paciente flexiona o tronco e as pernas. Isto deverá manter ou piorar a dor, enquanto afasta a dor visceral que deveria desaparecer com a manobra, caracterizando um sinal de Carnett positivo.

Tratamento

Tratamento da dor abdominal crônica de origem funcional.

Os princípios do tratamento da dor crônica de origem funcional são:

- Estabelecer uma boa relação médico-paciente.
- Definir um plano de tratamento que permita várias opções terapêuticas.

Tratamento medicamentoso

1. Analgésicos simples: a maioria oferece pouco benefício, por ter ação periférica (p. ex., aspirina, anti-inflamatórios não hormonais – AINH). Além disso, o uso dessas medicações está associado ao surgimento de sintomas gastrintestinais (doença ulcerosa péptica, estenose intestinal) e outros efeitos adversos (como insuficiência renal), principalmente com uso dos AINH. Não existem estudos comprovando sua eficácia na dor abdominal crônica.

2. Narcóticos: não devem ser utilizados pelo risco potencial de adição (dependência) e desenvolvimento da síndrome intestinal associada a narcóticos.

3. Benzodiazepínicos: pacientes com distúrbios psiquiátricos podem apresentar, clinicamente, dor abdominal crônica ou SII. O tratamento da doença psiquiátrica associada é fundamental no manejo desses pacientes. Os benzodiazepínicos, entretanto, têm papel limitado, pelo seu efeito paradoxal de diminuir o limiar para dor. Também podem diminuir a função cognitiva e motora, interagir com outros depressores do sistema nervoso central (p. ex., álcool) e levar à dependência, à tolerância, ao abuso e à síndrome de abstinência. Podem ser utilizados em casos de ansiedade generalizada e no manejo de queixas associadas (cefaleia, insônia, dor torácica não cardíaca, desconforto abdominal). Exemplos: diazepam, clonazepam.

4. Antidepressivos tricíclicos (ADT): são frequentemente utilizados no tratamento de SII severa ou refratária e de dor crônica associada à depressão e ataques de pânico. Têm ação neuromoduladora e analgésica, beneficiando os pacientes, independentemente dos efeitos psicotrópicos. Devem ser usados de maneira contínua, pois são reservados para o tratamento de pacientes com sintomas recorrentes ou contínuos. Cerca de 2 a 3 meses são necessários antes de descartar seu efeito terapêutico. Um dos principais problemas na utilização dos BZP são os efeitos colaterais relacionados (efeitos anticolinérgicos, hipotensão, sedação, palpitação) e a resistência dos pacientes em utilizar "drogas psiquiátricas", levando, muitas vezes, à baixa adesão ao tratamento. As doses necessárias para ação neuromodulatória são menores e de efeito mais rápido do que aquelas utilizadas para depressão (p. ex., amitriptilina 10 a 25 mg, desipramina 50 mg).

5. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidores combinados da recaptação de serotonina-norepinefrina (SSRI/SNRt): no tratamento de pacientes com SII, têm sido associados à melhora do bem-estar geral. Sua ação na redução da intensidade e frequência da dor nesses pacientes ainda não está totalmente comprovada. Seu papel no tratamento da dor abdominal crônica intratável ainda não está bem definido. Os SSRI também apresentam efeitos colaterais, entre eles agitação, distúrbio do sono, diarreia e disfunção sexual. Exemplos: paroxetina, fluoxetina, sertralina.

Diante da má eficácia dos agentes discutidos, novos agentes terapêuticos são necessários.

Tratamento psicossomático

O manejo de pacientes com dor abdominal crônica representa um desafio para gastroenterologistas e clínicos gerais.

Uma ação multidiciplinar, envolvendo psicólogos, psiquiatras e especialistas em dor, muitas vezes é necessária no manejo dos pacientes com dor abdominal crônica. Devem ser apresentados ao paciente como modos de auxiliar no manejo da dor. Hipinoterapia, terapia cognitivo-comportamental e psicoterapia mostraram-se efetivas no manejo desses pacientes (Figura 11).

Considerações finais

A dor abdominal corresponde a uma das queixas mais frequentes na prática clínica.

- A história clínica e o exame físico são as ferramentas mais importantes na abordagem inicial do paciente com dor abdominal. São fundamentais para diferenciar o paciente com quadro benigno daquele com patologias graves e potencialmente fatais.
- A investigação complementar, com exames de imagem e laboratoriais, deve ser feita de forma racional nos

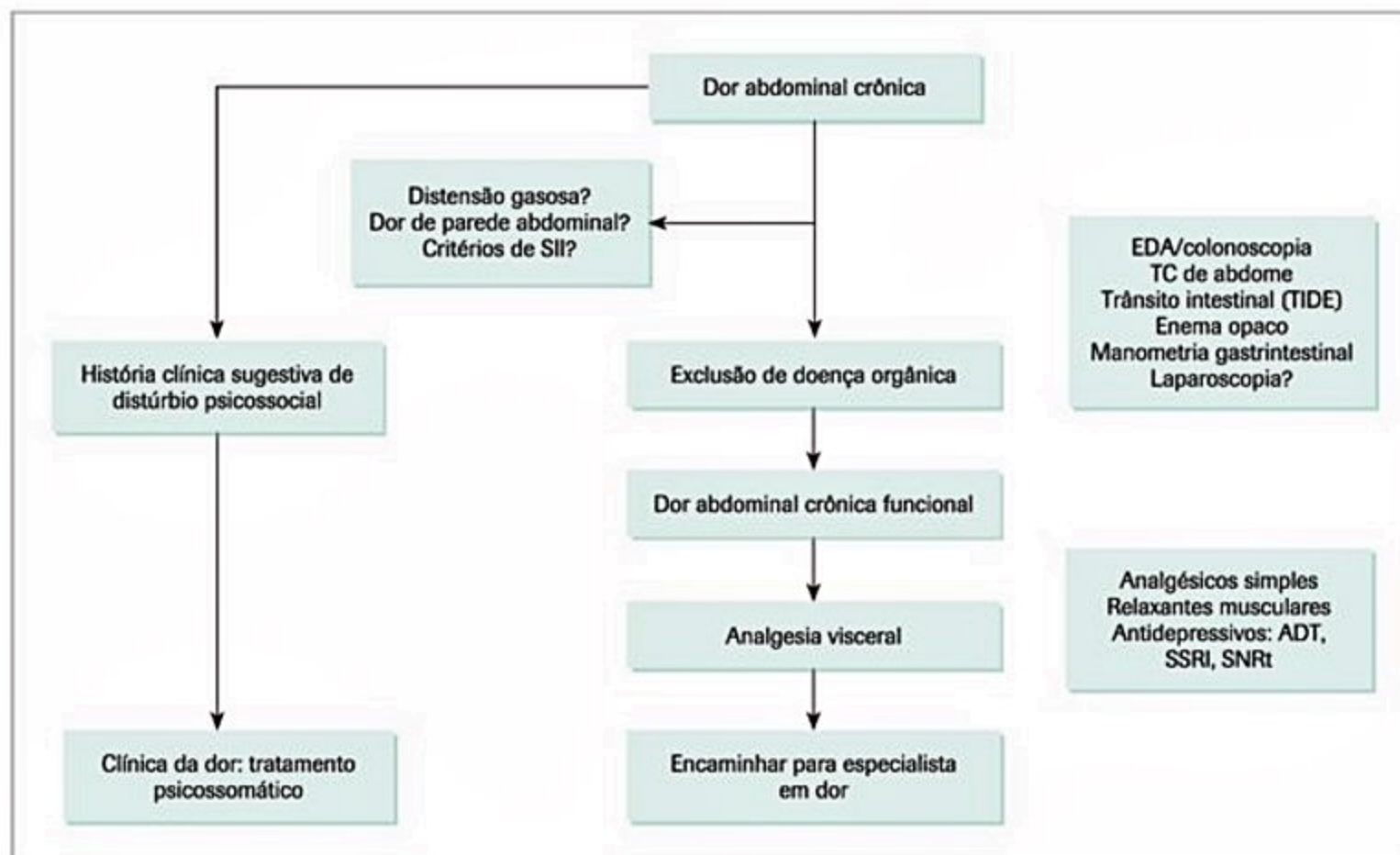



Figura 11. Manejo da dor abdominal crônica.
ADT: antidepressivo tricíclico, EDA: endoscopia digestiva alta; TC: tomografia computadorizada.

pacientes nos quais não é possível estabelecer um diagnóstico por meio da anamnese e do exame físico.

- Nos pacientes com dor abdominal crônica, a presença de sinais e sintomas de alarme apontam para uma doença orgânica que merece uma investigação adicional.

Referências bibliográficas

1. Humes H, David DP, Herbert L, et al. Kelley's textbook of internal medicine. 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
2. Yamada T, Alpers DH, et al. Textbook of gastroenterology. 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
3. Mackersie AB, Lane MJ, Gerhardt RT, et al. Nontraumatic acute abdominal pain: unenhanced helical CT compared with three-view acute abdominal series. Radiology. 2005;2378:114-22.
4. Ahn SH, Mayo-Smith WW, Murphy BL, Reinert SE, et al. Acute nontraumatic abdominal pain in adult patients: abdominal radiography compared with CT evaluation. Radiology. 2002;225:159-64.
5. Feldman M, Fredman LS, Sleisenger MH. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 7. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002.
6. Hyams JS, Burke G, Davis PM. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. J Pediatric. 1996;129:220.
7. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;231:3.
8. Klingensmith ME, Amos KD, Green DW, Halpin VJ, Hunt SR. Washington manual of surgery. 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
9. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 16. ed. McGraw-Hill; 2005.
10. Camilleri M. Management of patients with chronic abdominal pain in clinical pratice. Neurogastroenterol Motil. 2006;18:499-506.
11. Scott L, Friedman KR, McQuaid JH. Grendell current diagnosis and treatment in gastroenterology. 2. ed. McGraw-Hill; 2003.
12. Lyon C, Clark DC, et al. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. American Family Physician. 2006;74:1539-44.
13. Humes H, DuPont D, Gardner HL, Griffin LB, Harris JW, Edward D. Kelley's textbook of internal medicine. 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
14. Ferraz E D. Neuropatia por aprisionamento – entidade não esquecida na era laparoscópica. Rev Bras de Videocir. 2007;5(3):144-57.
15. Meyer GW. Chronic abdominal wall pain. UpToDate, Aug 21, 2014.

8 Dispepsia

Decio Chinzon
Alanna Alexandre Costa da Silva
Beatriz Baptista da Cunha Lopes

SUMÁRIO

Definição

Dispepsia pode ser definida como um conjunto de sintomas localizados na porção superior do abdome secundários a diversas causas[1]. Pode manifestar-se como sensação de distensão abdominal, saciedade precoce, plenitude pós-prandial, epigastralgia em queimação, desconforto abdominal, eructação, náuseas e vômitos. Essas manifestações clínicas muitas vezes são referidas pelo paciente como má digestão.

É importante diferenciar dispepsia de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), uma vez que são duas entidades distintas do ponto de vista clínico e fisiopatológico, mas muitas vezes confundidas na prática clínica por causa da grande associação entre as duas doenças[2].

Epidemiologia

Estudos realizados nos diversos continentes mostram que cerca de 25 a 30% da população mundial apresenta sintomas dispépticos[3] (Figura 1). As queixas dispépticas representam cerca de 7% das consultas realizadas pelo clínico geral, e nos consultórios de gastroenterologistas essas queixas são responsáveis por cerca de 50% dos atendimentos[4]. É discretamente mais frequente entre as mulheres, com pequeno declínio com a idade[5].

Apesar de não ter consequências em termos de mortalidade, a dispepsia tem importante impacto na qualidade de vida em decorrência da grande morbidade que proporciona[6]. A economia também é afetada, uma vez que cerca de 12,4% dos pacientes com dispepsia faltam ao trabalho ao longo de um ano como consequência dos sintomas limitantes[7]. Além disso, o sistema de saúde é onerado por causa da alta prevalência e natural cronicidade e recorrência dos sintomas.

Etiologia

A dispepsia pode ser causada tanto por transtornos orgânicos como por alterações funcionais (dispepsia funcional). Em cerca de 50% dos pacientes não se encontram alterações estruturais ou bioquímicas que justifiquem os sintomas, sendo então classificados como portadores de quadros funcionais. A metade restante apresenta causas orgânicas para os sintomas dispépticos, sendo a DRGE e a doença ulcerosa péptica as principais etiologias[8] (Figura 2).

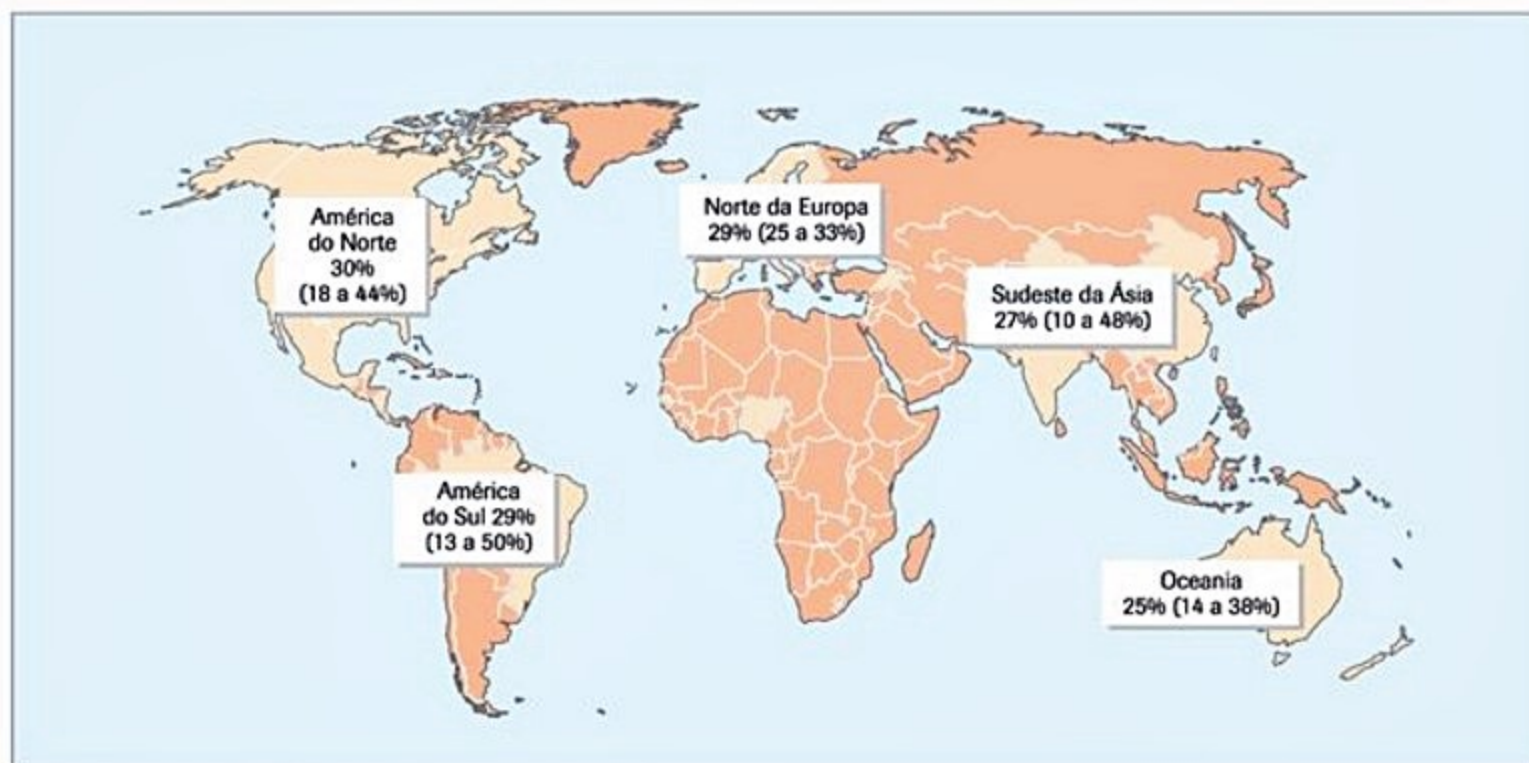



Figura 1. Prevalência da dispepsia na população mundial.

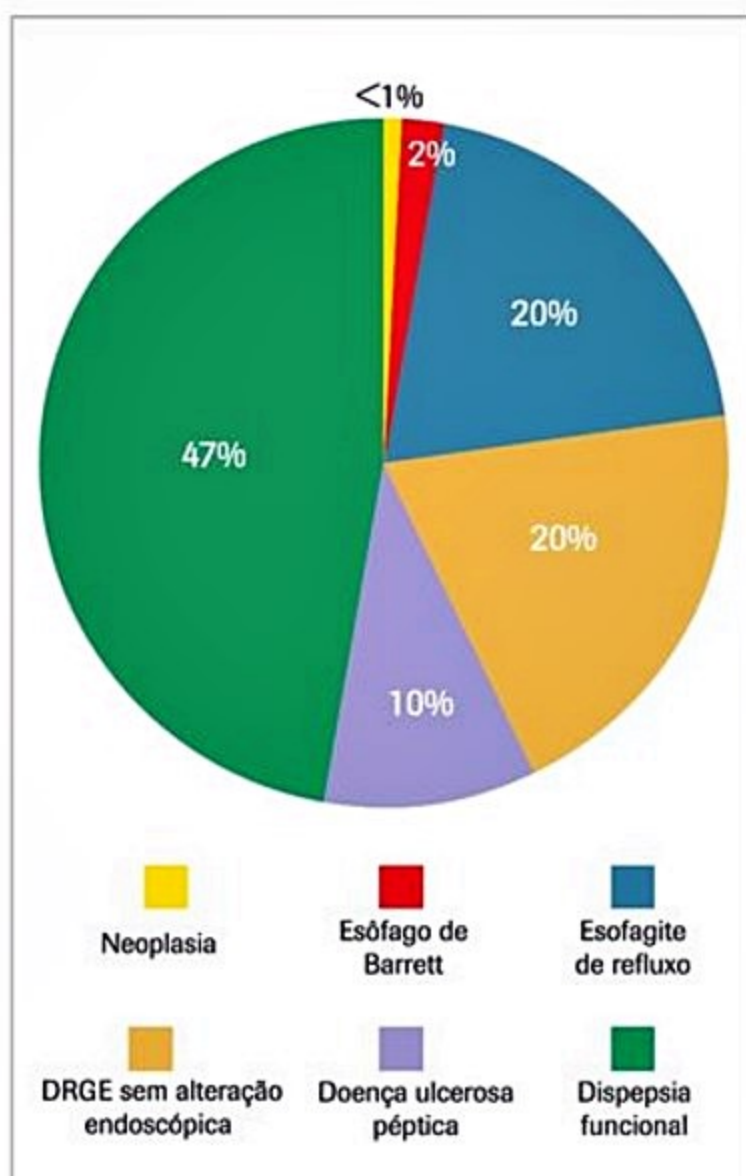



Figura 2. Causas de dispepsia.

Causas orgânicas

Várias são as causas orgânicas de dispepsia, tais como úlcera péptica, DRGE, neoplasias, doenças biliopancreáticas, intolerância alimentar, medicamentos e outros processos inflamatórios ou infecciosos do trato digestivo superior, que podem ser podem ser vistas no Quadro 1.

Doença ulcerosa péptica

A prevalência de úlcera péptica em pacientes com queixas dispépticas é de cerca de 10%[8]. Os principais fatores de risco são a infecção pelo *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)[9]. Estima-se que o *H. pylori* esteja associado a 90 a 95% das úlceras duodenais e a 60 a 80% das úlceras gástricas[10]. Quanto aos AINES, existem alguns fatores que aumentam o risco de úlcera quando presentes: história prévia de úlcera, idade acima de 75 anos, uso por tempo prolongado e associado à corticoterapia ou anticoagulantes orais, por exemplo.

Infelizmente, a dor epigástrica clássica "tipo úlcera" não está relacionada de forma fidedigna com a presença de doença ulcerosa péptica e, com isso, na presença de qualquer sintoma dispéptico, deve ser descartada[9].

Doença do refluxo gastroesofágico

O diagnóstico diferencial entre dispepsia e DRGE é muito difícil, uma vez que os sintomas podem coexistir. Um estudo de prevalência de refluxo ácido patológico esofágico em pacientes com dispepsia funcional mostrou que cerca de 32% apresentavam o refluxo ácido. Daqueles que se queixavam de dor em queimação epigástrica, aproximadamente 50% tinham DRGE[2].

Quadro 1. Causas orgânicas de dispepsia

Alterações do trato gastrintestinal
Pépticas ■ Doença ulcerosa péptica ■ DRGE Não pépticas ■ Intolerância alimentar ■ Neoplasias gástricas e esofágicas ■ Infecções (*Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis, citomegalovírus*, tuberculose) ■ Doenças inflamatórias (doença celíaca, doença de Crohn) ■ Doenças infiltrativas gástricas (síndrome de Ménétrier, sarcoidose, amiloidose, linfoma e gastroenterite eosinofílica) ■ Isquemia mesentérica ■ Síndrome do intestino irritável ■ Gastroparesia Doenças do sistema biliopancreático ■ Pancreatite crônica ■ Cólica biliar (colelitíase, coledocolitíase, disfunção do esfíncter de Oddi) ■ Neoplasia pancreática
Doenças sistêmicas
Doenças cardiovasculares ■ Insuficiência coronariana Doenças endócrinas ■ *Diabetes mellitus*, doenças da tireoide, hiperparatireoidismo, insuficiência adrenal Colagenoses
Medicamentos
AINES, glicocorticoides, digitálicos, ferro, potássio, niacina, colchicina, estrógenos, levodopa, inibidores da ECA, antibióticos (macrolídios e metronidazol, principalmente), teofilina, diuréticos de alça, alendronato

Os sintomas clássicos de DRGE são regurgitação e pirose, e podem ocorrer sintomas atípicos, como tosse crônica, otite e laringite de repetição.

O consenso Roma III excluiu a dispepsia tipo refluxo (ou seja, presença de sintomas como pirose) da classificação de dispepsia funcional, recomendando que os pacientes sejam tratados como provável DRGE[11].

Intolerância alimentar

Alguns alimentos têm sido implicados como responsáveis por quadros dispépticos. Contudo, a ingestão de certos tipos de alimentos, como café, alimentos muito condimentados, frutas cítricas, álcool e alimentos ricos em gorduras não mostraram, objetivamente, ser um fator causal bem estabelecido de dispepsia até o momento[12,13].

A ingestão alimentar de uma maneira geral, não relacionada a alimentos específicos, pode desencadear sintomas dispépticos em decorrência de alguns mecanismos como:

- Esvaziamento gástrico acelerado ou retardado.
- Distribuição intragástrica alterada do alimento em virtude da diminuição da acomodação gástrica proximal e aumento da capacidade de acomodação antral.
- Hipersensibilidade gástrica e intestinal aos estímulos mecânicos e químicos dos alimentos.
- Secreção aumentada de peptídeos gastrintestinais ou hipersensibilidade a estes[14].
- É importante lembrar que a intolerância à lactose pode atingir a prevalência de 9% entre os pacientes com queixas dispépticas e, portanto, pode ser a causa de cólicas, flatulência e distensão abdominal nesses pacientes[15].

Neoplasias gástricas e esofágicas

O risco de câncer gástrico ou esofágico em pacientes com queixas dispépticas é muito baixo e estimado em menos de 1%[16]. A incidência de neoplasia no estômago aumenta naqueles com história prévia de cirurgia gástrica, história familiar de câncer gástrico e em pacientes com infecção por *H. pylori*. Quanto ao câncer esofágico, o risco é maior em homens, tabagistas e com história de etilismo significativa.

Os sinais e sintomas de alarme que predizem um maior risco de neoplasia, além da idade acima de 55 anos, seriam vômitos frequentes, sangramentos gastrintestinais, anemia ferropriva, disfagia, emagrecimento não explicável e massas abdominais palpáveis. Contudo, estudos têm mostrado que esses fatores não seriam bons preditores da presença de neoplasia e, infelizmente, 95% das neoplasias gástricas sintomáticas já se apresentam em estádios avançados. Com isso, muitos autores defendem que o limiar para solicitação de endoscopia deveria ser mais baixo, ou seja, esse exame não deveria ser solicitado apenas quando houvesse sinais/sintomas de alarme ou idade avançada. Cada caso deve ser avaliado individualmente na prática clínica.

Doenças gastrintestinais não pépticas

Sintomas dispépticos são frequentes em infecções do trato gastrintestinal (parasitas como *Giardia lamblia* e *Strongyloides stercoralis*, além de tuberculose e citomegalovírus), afecções inflamatórias (doença celíaca e doença de Crohn) e infiltrativas (síndrome de Ménétrier, sarcoidose, amiloidose, linfoma e gastroenterite eosinofílica), além de poderem estar presentes na síndrome do intestino irritável e isquemia mesentérica[9].

Os sinais e sintomas da gastroparesia (idiopática, induzida por drogas, secundária a distúrbios metabólicos, doenças sistêmicas e neurológicas) são muito semelhantes à dispepsia. A distinção entre gastroparesia idiopática e dispepsia funcional não está muito bem definida, uma vez que alguns acreditam que a gastroparesia idiopática seria na verdade um mecanismo contribuinte na fisiopatologia da dispepsia funcional[9].

Doenças do sistema biliopancreático

Apesar da alta prevalência tanto de colelitíase como de dispepsia, estudos epidemiológicos confirmam não haver associação entre as duas doenças. A apresentação clínica da cólica biliar é facilmente distinguível da dispepsia e, por isso, não é recomendado investigar colelitíase

em todos os pacientes com queixas dispépticas, assim como não há indicação para colecistectomia se houver apenas dispepsia sem sintomas típicos de cólica biliar[9].

As afecções pancreáticas são menos prevalentes, mas a apresentação clínica das pancreatites e do câncer pancreático podem se confundir com a dispepsia, uma vez que em ambas as situações pode haver sensação de plenitude, dor epigástrica irradiada para dorso que piora com ingestão de alimentos, náuseas e vômitos. Contudo, as desordens pancreáticas geralmente cursam com dor mais intensa e frequentemente são acompanhadas de anorexia, perda de peso rápida, icterícia e outros sintomas de insuficiência pancreática, como esteatorreia e diabete melito.

Doenças sistêmicas e medicamentos

Várias doenças sistêmicas podem ocasionar sintomas dispépticos, sendo a insuficiência coronariana uma causa que tem a necessidade de ser descartada o mais precocemente possível pela gravidade e alta mortalidade nos casos em que o diagnóstico é retardado. Principalmente em pacientes idosos, diabéticos, do sexo feminino e portadores de insuficiência renal, a dor de origem cardíaca pode se manifestar de forma atípica com dor abdominal, distensão, plenitude, náuseas e vômitos, o que dificulta o diagnóstico diferencial com dispepsia. Diabetes melito, insuficiência renal, doenças da tireoide, adrenal e paratireoide também podem ocasionar queixas dispépticas.

Outro aspecto de grande importância são as queixas dispépticas provocadas por medicamentos, como AINES, ácido acetilsalicílico, corticosteroides, antibióticos (principalmente macrolídios e metronidazol), entre outros (Quadro 1). O uso crônico de ácido acetilsalicílico e outros AINES pode ocasionar sintomas dispépticos em até 20% dos pacientes. Portanto, deve-se sempre dar importância ao uso de medicamentos na história clínica de todo paciente com dispepsia.

Dispepsia funcional

Em estudos populacionais, estima-se a prevalência da dispepsia funcional entre 11 e 24%, dependendo dos critérios usados para a definição. A fisiopatologia ainda não está bem definida, mas sabe-se que é uma doença mais comum em mulheres, tabagistas, usuários de ácido acetilsalicílico e naqueles com história prévia de gastroenterite aguda[7,17].

É definida segundo o Consenso Roma III como a presença de plenitude pós-prandial e/ou sensação de saciedade precoce e/ou dor epigástrica e/ou queimação epigástrica nos últimos três meses, sendo que os sintomas têm de ter iniciado há no mínimo seis meses e nenhuma causa orgânica, sistêmica ou metabólica possa justificá-los[11].

Foi proposta ainda uma subclassificação da dispepsia funcional em dois subgrupos com fisiopatologia distinta e, consequentemente, manejo terapêutico diferente. Os dois grupos são divididos da seguinte forma: síndrome do desconforto pós-prandial (Quadro 2) e síndrome da dor epigástrica (Quadro 3). Contudo, sabe-se que na prática clínica não é simples classificar os pacientes dessa forma, pois os sintomas muitas vezes se sobrepõem[11].

Fisiopatologia

Alterações na motilidade gastrintestinal

O retardo no esvaziamento gástrico está presente em cerca de 20 a 50% dos pacientes com dispepsia funcional[18]. Apesar de não haver uma correlação muito fidedigna com os sintomas, a plenitude pós-prandial, náuseas e vômitos são mais frequentes nos pacientes com o esvaziamento retardado do estômago[19]. Contudo, ainda permanece controverso se esse retardo seria apenas um epifenômeno ou se realmente contribuiria para os sintomas.

A alteração na acomodação gástrica, ou seja, a incapacidade de acomodar o alimento na parte proximal do estômago, fazendo com que ele atinja o antro mais rapidamente, está presente em até 40% dos pacientes com dispepsia funcional. A saciedade precoce e a perda de peso seriam queixas associadas a esse mecanismo fisiopatológico[20-22].

Quadro 2. Roma III – classificação de dispepsia funcional: tipo desconforto pós-prandial

Síndrome do desconforto pós-prandial

Os sintomas têm de estar presentes durante os últimos 3 meses com início, no mínimo, nos últimos 6 meses

É obrigatória a presença de um ou os dois dos critérios a seguir:

1. Plenitude pós-prandial com refeição habitual várias vezes na semana
2. Saciedade precoce que impossibilita o término normal das refeições várias vezes por semana

Critérios corroborativos

1. Distensão abdominal
2. Náusea pós-prandial
3. Eructação excessiva
4. Síndrome da dor epigástrica pode coexistir

Quadro 3. Roma III - classificação de dispepsia funcional: tipo dor epigástrica

Síndrome da dor epigástrica

Os sintomas têm de estar presentes durante os últimos 3 meses com início, no mínimo, nos últimos 6 meses

São fundamentais todos os critérios a seguir:

1. Dor ou queimação epigástrica de moderada intensidade que ocorre, no mínimo, uma vez por semana
2. Dor intermitente
3. Dor não generalizada ou localizada em outras regiões
4. Dor não aliviada por defecação ou eliminação de flatos
5. Não preenche critérios para cólica biliar ou desordem do esfíncter de Oddi

Critérios corroborativos

1. A dor pode ter característica de queimação, mas sem componente retroesternal
2. A dor geralmente é induzida ou aliviada pela alimentação, mas pode ocorrer também no jejum
3. Síndrome do desconforto pós-prandial pode coexistir

Hipersensibilidade visceral

A hipersensibilidade à distensão gástrica está presente em cerca de 50% (variando de 34 a 66%) dos pacientes com dispepsia funcional e seria um dos principais mecanismos fisiopatológicos da doença[23,24]. A causa dessa hipersensibilidade visceral é desconhecida, podendo ser, em linhas gerais, uma redução do limiar de percepção de estímulos viscerais causada por sensibilização nos mecanorreceptores intragástricos por inflamação, lesão ou defeitos intrínsecos; maior recrutamento ou excitabilidade de neurônios do corno posterior por estímulos repetitivos e/ou disfunção das vias neuronais antinociceptivas.

Outro dado importante é a presença de hipersensibilidade visceral para determinados alimentos. Estudos têm mostrado que 60 a 70% dos pacientes com dispepsia funcional apresentam hipersensibilidade à infusão de lipídeos no duodeno, o que não é observado com a infusão de glicose, o que mostra sensibilização a nutrientes específicos. Entre os sintomas observados com a infusão de lipídeos no duodeno estão sensação de plenitude, náuseas e distensão abdominal[25]. Estudos com capsaicina mostraram aumento na sensibilidade visceral em pacientes com dispepsia funcional[26].

Fatores genéticos

Estudos populacionais têm sugerido que fatores genéticos contribuem para a dispepsia funcional, uma vez que há maior risco de ocorrência da doença naqueles que possuem parentes de primeiro grau e história familiar positiva para má digestão[27].

Infecção, inflamação e o papel do *Helicobacter pylori*

Dispepsia funcional tem maior incidência em pacientes com história de gastroenterites infecciosas agudas. Uma metanálise investigou o risco de desenvolver dispepsia funcional após um episódio de gastroenterite infecciosa e o *odds ratio* foi de 4,76 no primeiro ano e 1,97 após[17]. Uma explicação possível seria a persistência de uma leve inflamação com presença de linfócitos CD8 e macrófagos em número aumentado ao redor das criptas e vilos após um quadro infeccioso local[28].

Há poucas evidências que demonstrem clara influência do *H. pylori* na fisiopatologia da dispepsia funcional. Alguns advogam que a inflamação causada pela bactéria poderia influenciar na atividade motora proximal do estômago. Outros afirmam que o estímulo à secreção ácida é significativamente maior naqueles *H. pylori* positivos.

Alguns autores afirmam não haver diferença na sintomatologia dos pacientes entre com *H. pylori* positivo e negativo. Contudo, outros mostraram diferença estatisticamente significante na melhora dos sintomas dispépticos em pacientes *H. pylori* positivos que foram tratados[29]. Recentemente, o estudo HEROES randomizou pacientes com dispepsia funcional *H. pylori* positivo em dois grupos, o primeiro recebeu terapia tríplice de erradicação da bactéria e o segundo foi tratado com omeprazol e placebo. No grupo que teve a bactéria tratada, 49% apresentaram melhora de pelo menos 50% dos sintomas em 12 meses enquanto no grupo-placebo a melhora sintomática foi observada em 36,5%. Com isso, há a tendência mundial em tratar o *H. pylori* em pacientes com dispepsia funcional.

Ainda, a erradicação da bactéria parece ter efeitos benéficos em longo prazo nesses pacientes. Um estudo clínico randomizado controlado com 1.571 pacientes com dispepsia funcional cujo *H. pylori* havia sido tratado evidenciou a redução de 25% nas visitas a médicos por sintomas dispépticos.

Fatores psicossociais

Há clara associação entre fatores psicossociais e dispepsia funcional. As comorbidades psiquiátricas mais comumente associadas às queixas dispépticas são transtornos de ansiedade, depressivos e somatoformes, sendo os distúrbios de ansiedade os mais presentes[30]. Aqueles com transtornos psiquiátricos apresentam sintomas dispépticos mais intensos do que as pessoas sem essas comorbidades.

Estudos mostram que abusos físicos ou verbais, tanto em adultos como em crianças, estão associados à dispepsia. Traumas em idades mais precoces e estresse crônico na vida adulta podem causar alterações irreversíveis no sistema de resposta ao estresse gerando, dessa maneira, disfunção no sistema nervoso autonômico, especificamente redução do tônus vagal e alteração na via aferente da dor, com consequências na percepção dos estímulos pelo sistema nervoso central e na modulação dessas informações.

Contudo, ainda há dúvidas se os distúrbios psicossociais e a dispepsia seriam apenas manifestações independentes advindas de uma predisposição comum ou se os transtornos psicossociais realmente teriam algum papel na fisiopatologia da dispepsia funcional[9].

O Quadro 4 resume os principais mecanismos fisiopatológicos.

Diagnóstico

Anamnese e exame físico

O diagnóstico de dispepsia funcional depende de dados obtidos na história clínica do paciente, que, confor-

Quadro 4. Principais mecanismos fisiopatológicos da dispepsia funcional
1. Alterações na motilidade gastrointestinal
2. Hipersensibilidade visceral
3. Fatores genéticos
4. Infecção (história de gastroenterites prévias)
5. *Helicobacter pylori*
6. Fatores psicossociais

me já detalhado, é caracterizado pelos critérios de Roma III como a presença de sintomas na região gastroduodenal na ausência de qualquer doença orgânica, sistêmica ou metabólica que explique o quadro[11].

Deve ser pesquisado se o paciente utiliza medicamentos que possam causar sintomas dispépticos, caso encontrados, devem ser suspensos sempre que se puder. Nos casos em que isso não for possível, deve ser instituída uma terapia antissecretora[31].

Na história clínica, é de fundamental importância avaliar a presença ou não de sinais de alarme, descritos no Quadro 5. A presença de tais sinais indica necessidade de investigação adicional.

A dispepsia funcional é mais comum em pacientes com depressão e ansiedade e naqueles com história de abuso[31], portanto indícios destes distúrbios também devem ser pesquisados na anamnese. Uma coorte com aproximadamente 1.200 pacientes demonstrou que níveis basais elevados de ansiedade foram preditores independentes para desenvolver dispepsia funcional no futuro[32]. A presença de sintomas de ansiedade e depressão pode indicar terapias específicas que auxiliam no controle da dispepsia.

O exame físico nos pacientes com dispepsia é, geralmente, normal. Algumas alterações encontradas, como mucosas hipocoradas e massa abdominal, podem sugerir causas orgânicas para a dispepsia. O exame clínico pode ser terapêutico para pacientes com alterações funcionais, proporcionando a tranquilidade de que os sintomas estão sendo tratados seriamente.

Perguntas sobre a história familiar e social do paciente podem dar pistas da causa da dispepsia. Esclarecer dúvidas e questionamentos do paciente contribui para o controle dos sintomas. Para sintomas de longa data, leves e intermitentes, a tranquilização do paciente e modificações dietéticas e no estilo de vida podem ser as únicas medidas necessárias.

Exames laboratoriais

Exames laboratoriais deverão ser solicitados para pacientes com alterações no exame físico sugestivas de causas orgânicas e aqueles com sinais de alarme. Os exames a serem solicitados variam de acordo com o quadro clínico.

Quadro 5. Sinais de alarme na dispepsia (AGA)
Dispepsia de início recente em indivíduos com idade acima de 55 anos
História familiar de câncer gastrointestinal superior
Perda de peso não intencional
Sangramento gastrointestinal
Disfagia progressiva
Odinofagia
Anemia ferropriva sem causa definida
Vômitos persistentes
Massa abdominal palpável ou linfadenopatia
Icterícia

Hemograma completo, eletrólitos, avaliação hepática e estudos de função tireoidiana devem ser considerados; entretanto, a relação custo-eficácia de testes laboratoriais de rotina, especialmente em pacientes jovens, não foi testada. Nível de amilase, exame de fezes para ovos e parasitas e teste de gravidez são solicitados quando necessário[33].

Embora variável, a prevalência de parasitas no Brasil ainda é considerada alta em algumas regiões, especialmente *Ascaris lumbricoides, Strongiloides stercoralis e Giardia lamblia*. Nesse contexto, está indicado exame parasitológico ou o uso empírico de antiparasitários[34].

Endoscopia digestiva alta

É impossível investigar com exames complementares todos os pacientes com dor epigástrica, por ser este um sintoma muito comum e os recursos para saúde, limitados[35]. Portanto, é essencial indicar corretamente os exames adicionais.

Endoscopia digestiva alta (EDA) deve ser solicitada nos casos de suspeita de doenças orgânicas, pois algumas delas possuem gravidade e complicações significativas. A EDA permite visualização direta de úlceras pépticas, esofagite e neoplasias com alta acurácia diagnóstica, sendo o exame mais comumente indicado.

A EDA está indicada para pacientes com qualquer idade para os que apresentam sinais de alarme e aqueles com sintomas refratários à terapia empírica inicial[33,36,37]. Para pacientes jovens, teste não invasivo para *H. pylori* ou tratamento empírico com antissecretores pode ser tentado (Figura 3).

Uma observação importante a ser feita é em relação à idade na qual é recomendada uma investigação mais agressiva. O Colégio Americano e a Associação Americana de Gastroenterologia (AGA) recomendam que a investigação seja feita, na ausência de sinais de alarme, a partir dos 55 anos. Essa recomendação baseada na faixa etária é bastante questionável, pois a incidência de neoplasia gástrica e úlcera péptica varia conforme a região. No Brasil, por exemplo, o câncer gástrico é a terceira causa de maior mortalidade entre as neoplasias no homem e a quarta em mulheres, razão pela qual o exame endoscópico tem sido recomendado em idade mais precoce. Na Europa, há a tendência de se indicar EDA para os adultos com mais de 45 anos de idade que se apresentam com dispepsia persistente.

O exame ajuda na diferenciação de pacientes com causas orgânicas e necessidade de seguimento mais rigoroso de pacientes com provável distúrbio funcional. Biópsias do estômago devem ser feitas para pesquisar *H. pylori* e, em caso de teste positivo, os pacientes devem receber tratamento para erradicação, além de terapia para outras patologias detectadas na EDA.

Pacientes com EDA normal podem ter dispepsia funcional ou doença do refluxo gastrintestinal não erosiva. Apesar de benefício terapêutico limitado, a maioria desses pacientes é submetida à terapêutica antissecretora.

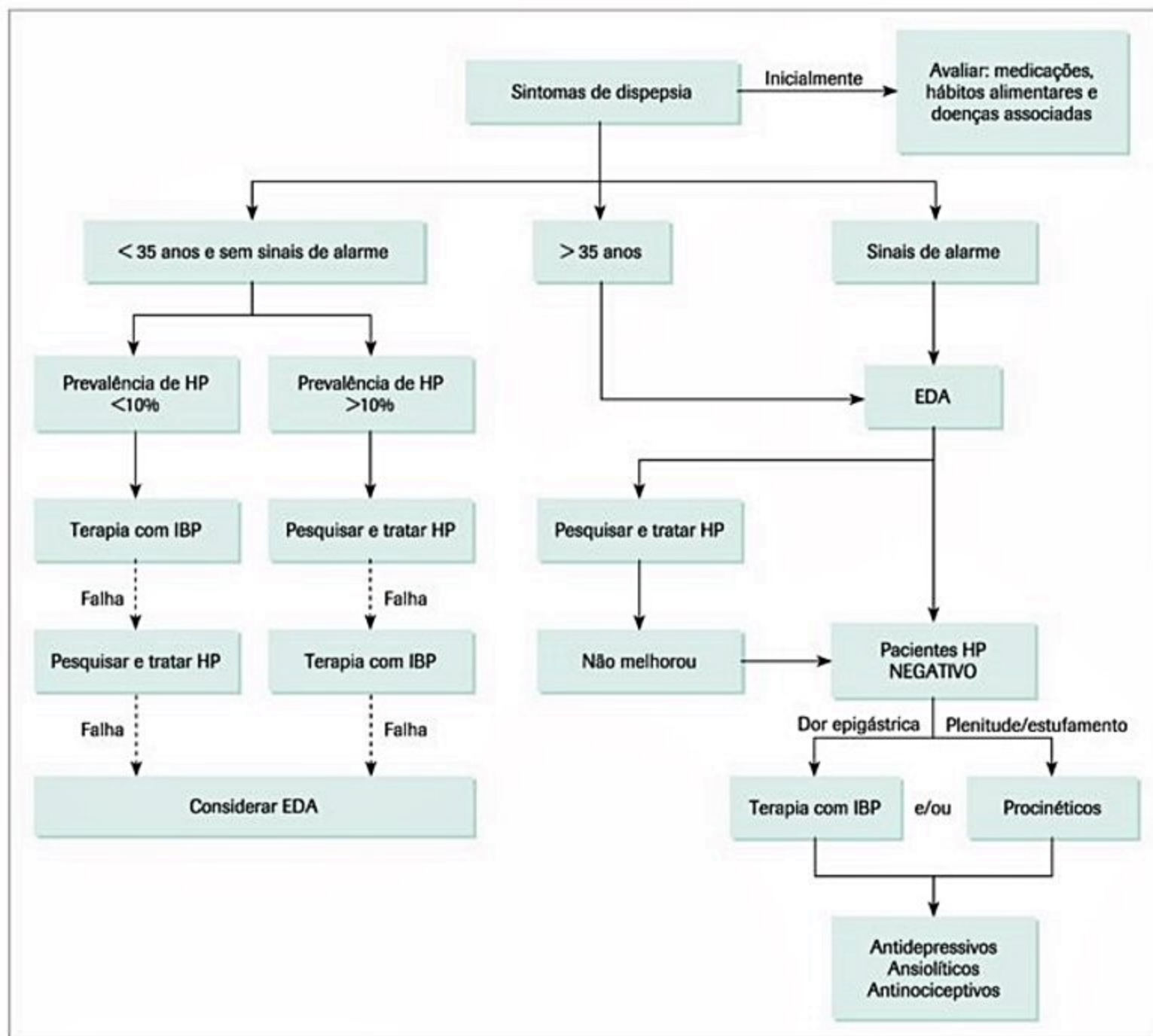



Figura 3. Manejo inicial do paciente com dispepsia.

Para decidir entre o tratamento empírico e a endoscopia precoce, o médico deve avaliar vários fatores, incluindo nível de ansiedade, idade, presença de sinais de alarme ou sinais que aumentem a probabilidade de doença orgânica séria, presença de sintomas de refluxo e infecção pelo *H. pylori*.

Alguns pacientes ansiosos podem ser tranquilizados pela realização de endoscopia. Em contrapartida, a repetição do exame não é recomendada, pois uma vez que o diagnóstico de dispepsia funcional seja fechado, mantém-se estável ao longo dos anos, exceto se novos sintomas ou sinais de alarme ocorrerem[33].

Pesquisa de *H. pylori*

O *H. pylori* cria uma cascata de eventos levando a inflamação gástrica e ativação imune. Portanto, parece plausível que ele possa levar a sintomas dispépticos e que sua erradicação possa melhorar esses sintomas. Entretanto, esta não é uma ideia universalmente aceita e os benefícios da erradicação no tratamento da dispepsia são significativamente mais limitados do que na doença ulcerosa péptica[38].

O terceiro consenso brasileiro sobre *H. pylori* indica pesquisa e tratamento da bactéria em todos os indivíduos com dispepsia funcional[34]. Pela AGA, a estratégia de pesquisar e tratar o paciente com menos de 55 anos e sem sinais de alarme, pode basear-se na prevalência da bactéria na população. Em populações com alta prevalência (> 10%), como no Brasil, a pesquisa seria a conduta preferível. Em populações de baixa prevalência (< 5%), uma estratégia alternativa é prescrever primeiramente um curso de terapia antissecretora empiricamente por quatro a oito semanas. Se o paciente não responder ou apresentar recorrência do quadro em terapia antissecretora, a pes-

quisa deve ser realizada. Tanto a estratégia de testar e tratar *H. pylori* como tratamento empírico com inibidores de bomba de prótons (IBP) são aceitos em áreas onde a prevalência da bactéria é intermediária, de 5 a 10%[37].

O teste respiratório com ureia marcada é universalmente considerado padrão-ouro para diagnóstico e controle de tratamento de *H. pylori*, com sensibilidade e especificidade maiores que 95%. Caso o teste respiratório não esteja disponível, o teste de antígeno fecal é o método não invasivo de escolha para diagnóstico e controle de tratamento[34,37].

A pesquisa de *H. pylori* por EDA nos pacientes dispépticos é realizada quando o exame já seria indicado ao paciente ou na indisponibilidade dos testes não invasivos. Deve ser coletada, no mínimo, uma amostra de antro e uma amostra de corpo, que serão submetidas ao teste da urease ou exame histopatológico[34].

Outros exames complementares

Outros exames podem ser solicitados para pacientes com sintomas progressivos ou refratários e na suspeita de causas orgânicas. Cintilografia gástrica e manometria gastroduodenal devem ser reservadas para uma minoria de pacientes com vômitos frequentes sugerindo alteração na motilidade gástrica. A pHmetria esofágica ambulatorial é útil no diagnóstico de refluxo gastroesofágico em pacientes com sintomas atípicos. Entretanto, é mais custo-efetivo tratar tais pacientes com IBP empiricamente, porque a melhora dos sintomas é altamente preditiva de doença do refluxo. Eletrogastrografia e estudos baritados são realizados em grandes centros e em centros de pesquisa. Ultrassonografia abdominal e tomografia computadorizada não devem ser realizadas rotineiramente, mas são indicadas quando sintomas ou exames laboratoriais sugerem doença biliopancreática[33].

Tratamento

O tratamento da dispepsia permanece um desafio, com baixas taxas de remissão completa persistente dos sintomas. A estratégia integrada é provavelmente a terapia mais eficaz, incluindo dieta, mudanças comportamentais, intervenções psicológicas e drogas.

O tratamento medicamentoso permanece como a principal abordagem da maioria dos gastroenterologistas. No entanto, os benefícios dos medicamentos permanecem modestos. Muitos pacientes não necessitam de medicação para a dispepsia depois de terem sido tranquilizados, por isso a importância do médico explicar a causa dos sintomas e sua natureza benigna.

Neste tópico do capítulo, o foco será o tratamento da dispepsia funcional, visto que o tratamento de causas orgânicas será abordado em temas específicos.

Dieta

Pacientes com dispepsia modificam seus hábitos alimentares para evitar os sintomas. Os tratamentos atuais para dispepsia funcional têm geralmente ignorado o papel potencial da dieta. Dada a heterogeneidade da natureza do distúrbio, o desafio da abordagem da dieta encontra-se na identificação de pacientes que estejam propensos a responder a esta terapia. Como parte da avaliação clínica, um diário para avaliar a associação temporal dos sintomas com padrões alimentares pode ser útil[38].

Refeições gordurosas devem ser evitadas. O fracionamento da dieta com refeições mais frequentes e menores parece útil. Alimentos específicos que desencadeiem os sintomas devem ser evitados[39].

Deve-se estar atentos também a possíveis intolerância a leite e seus derivados em pacientes portadores de deficiência de lactase ou mesmo a outros elementos da dieta, como frutose e xilose, que podem ser facilmente diagnosticados pela utilização de testes respiratórios específicos para cada um desses elementos, desde que se esteja atento à possibilidade de ocorrência dessas síndromes.

Erradicação do *H. pylori*

Os benefícios da erradicação do *H. pylori* no tratamento da dispepsia funcional são significativamente mais limitados do que na doença ulcerosa péptica, com 60 a 80% dos pacientes permanecendo sintomáticos depois do tratamento. Uma metanálise recente da Cochrane sobre o assunto examinou 21 estudos controlados sobre o papel da erradicação no controle dos sintomas dispépticos. Foram observados 6 a 14% de ganho terapêutico, sugerindo que a erradicação da bactéria pode ser útil[29].

No Brasil, Mazzolene et al. analisaram 408 pacientes com dispepsia funcional para um estudo randomizado, demonstrando melhora nos sintomas gastrintestinais (50%) com a erradicação da bactéria nos indivíduos infectados, comparado com o grupo recebendo apenas dose única diária de IBP (37%). O número necessário para tratar (NNT) é de 8 a 14[40].

Apesar da baixa taxa de melhora dos sintomas com a erradicação do *H. pylori* e alguns efeitos adversos associados aos medicamentos da terapia de erradicação (náuseas, sensação de plenitude, perda de apetite, constipação intestinal e diarreia), no longo prazo, os benefícios de aliviar os sintomas parecem ser custo-efetivos. Essa abordagem é defendida em quase todos os consensos atualmente[41].

O tratamento empírico não é recomendado por causa da baixa probabilidade de alcançar melhora sintomática, preocupação com aumento da resistência aos antibióticos e redução na prevalência do *H. pylori* em muitos países ocidentais[38].

O terceiro consenso brasileiro sobre *H. pylori* indica pesquisa e tratamento de bactéria nos indivíduos com dispepsia funcional[34]. Como já dito, a AGA recomenda testar e tratar *H. pylori* como conduta inicial em pacientes com menos 55 anos, sem sinais de alarme e se a prevalência de infecção for maior do que 10%, No Brasil, adota-se o mesmo princípio, considerando, no entanto, uma idade mais precoce para a realização do exame endoscópico[39] (Figura 3).

Terapia de supressão ácida

As formas de terapia de supressão ácida amplamente disponíveis são antiácidos, bloqueadores H2 e IBP. Antiácidos são comumente usados, mas existem poucas evidências confirmando sua eficácia.

Uma revisão da Cochrane de 2006 mostrou que os bloqueadores H2 levaram à melhora dos sintomas de 54% dos pacientes, em comparação com 40% para o placebo. No entanto, alguns dos estudos incluídos nessa metanálise eram de má qualidade. A mesma revisão demonstrou melhora dos sintomas em 34% dos pacientes em uso de IBP em comparação com 25% com placebo[42].

Para pacientes *H. pylori* negativo, pacientes com sintomas persistentes após erradicação ou nos locais onde a prevalência da bactéria for baixa (< 5%), os IBP devem ser considerados[39]. Se houver falha na supressão ácida após duas a quatro semanas, é razoável a terapia *step-up* com troca da classe da droga ou aumento da dose, embora seja apenas uma opinião de especialistas. Em pacientes que respondem à terapia inicial, é recomendado que o tratamento seja interrompido após quatro a oito semanas e, se houver recorrência dos sintomas, outro curso do mesmo tratamento está justificado. Não há estudos sobre terapia de longo prazo nessa condição, embora ela possa ser considerada em alguns pacientes[33].

Nos pacientes com provável dispepsia funcional que se mantêm sintomáticos, apesar das condutas preconizadas, é necessário prosseguir a investigação e tentar tratamentos alternativos, a depender do caso (Figura 4).

Procinéticos

No Brasil, os agentes procinéticos, incluindo metoclopramina, domperidona e bromoprida, são usados comumente na dispepsia funcional. Em tese, o uso estaria indicado principalmente para os pacientes com dispepsia tipo desconforto pós-prandial. Embora tais drogas causem melhora do esvaziamento gástrico, muitos estudos não encontraram nenhuma relação entre o esvaziamento gástrico e a melhora dos sintomas.

Figura 4. Manejo da dispepsia funcional refratária a conduta inicial, baseado em recomendações da AGA.

Um estudo randomizado comparando a eficácia de IBP contra terapia procinética no alívio dos sintomas de pacientes com dispepsia funcional não demonstrou diferença entre os dois, com 50,6% no grupo IBP e 47,85% no grupo procinético com alívio significativo dos sintomas. A resposta terapêutica não diferiu na análise de pacientes preenchendo os critérios de síndrome de dor epigástrica ou síndrome de desconforto pós-prandial[43].

Algumas metanálises demonstraram melhora na dispepsia funcional em pacientes tratados com procinéticos, porém com dados oriundos de pequenos estudos positivos. Além disso, vários procinéticos estão também associados a efeitos colaterais graves com uso de longo prazo e têm disponibilidade limitada. Nos Estados Unidos, tegaserode e cisaprida foram retirados do mercado por efeitos colaterais cardiovasculares e domperidona é pouco disponível.

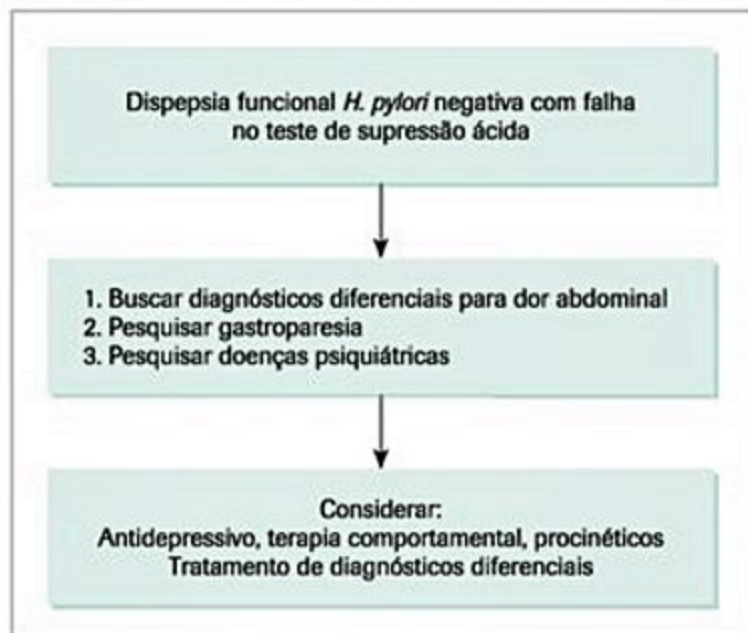
Acotiamida, um inibidor da acetilcolinesterase, age acelerando a motilidade gástrica, tem mostrado resultados promissores nos estudos, porém ainda não está disponível comercialmente[31].

Embora os agentes procinéticos sejam amplamente utilizados e conceitualmente atraentes, dado o seu potencial para melhorar o esvaziamento gástrico, os resultados em dispepsia estão abaixo do esperado.

Antidepressivos

Tem sido muito pesquisado o efeito dos antidepressivos nos sintomas de dispepsia funcional. Alguns estudos mostraram benefício de doses baixas de antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina) e inibidores de recaptação da serotonina (fluoxetina). Em comparação com placebo, o risco relativo dessas drogas na melhora dos sintomas dispépticos foi de 0,55 (IC 95% 0,36-0,85)[41].

Alguns mecanismos pelos quais os antidepressivos levam à melhora dos sintomas de dispepsia têm sido propostos, entre eles: redução ou alívio de fatores psicológicos e mentais que podem induzir sintomas; redução ou coordenação da excitabilidade do córtex, diminuindo assim a interferência cortical sobre o sistema nervoso entérico e ajudando na recuperação da função gastrintestinal, incluindo a motilidade, a secreção e a sensação[41]. Além disso, também é demonstrada elevação do limiar de sensibilidade dolorosa visceral, o que leva a considerar uma possível ação analgésica sobre o tubo digestivo dos pacientes dispépticos.

Se os sintomas não melhoram depois de oito semanas de IBP, pode ser iniciado teste terapêutico com antidepressivos tricíclicos. Parte dos pacientes continuará a ter sintomas apesar dessa abordagem e outras terapias devem ser consideradas. Não há consenso sobre a duração do tratamento e estratégias de retirada, sendo indicado por alguns autores, em caso de melhora dos sintomas, manter a droga por cerca de seis meses e, em seguida, tentar a interrupção.

Agentes antinociceptivos

Os agentes antinociceptivos são medicamentos de diferentes origens que têm em comum a provável capacidade de modificar o processamento central da dor, reduzindo a hipersensibilidade visceral. No entanto, faltam evidências dos benefícios desse grupo de drogas na dispepsia funcional.

Alguns antinociceptivos disponíveis são carbamazepina, tramadol ou pregabalina. Tais medicações podem ser consideradas em pacientes que seguem refratários a agentes procinéticos ou naqueles que não os toleram[38].

Intervenções psicológicas

Como relatado em uma revisão, três estudos avaliaram os efeitos das intervenções psicológicas nos sintomas de dispepsia e na qualidade de vida de pacientes com dispepsia não ulcerosa. Os estudos incluíram psicoterapia, psicodrama, terapia cognitiva, técnicas de relaxamento e hipnose. Todos os três estudos relataram melhora dos sintomas em 12 semanas. Entretanto, em um ano, a melhora dos sintomas não foi estatisticamente significativa[44].

Investigação e tratamento psicossocial em pacientes com dispepsia funcional, particularmente aqueles com sintomas intensos ou refratários, parecem ser sensatos. Entretanto, mais estudos clínicos controlados devem ser realizados para definição do papel de intervenções psicológicas na dispepsia funcional.

Considerações finais

A dispepsia continua sendo um grande desafio para o clínico em razão de sua alta prevalência, de seu caráter crônico, da falta de marcador biológico da doença e das baixas taxas de remissão completa dos sintomas com as terapias disponíveis, exceto quando há uma causa orgânica bem definida.

Embora amplamente difundida, a endoscopia digestiva alta está formalmente indicada na investigação da dispepsia apenas para o paciente que apresenta sinais ou sintomas de alarme ou quando a idade é maior que 35 anos. Pacientes jovens e sem sinais de alarme devem ser tratados empiricamente.

O tratamento da dispepsia é sintoma orientado, o que aumenta a importância da anamnese detalhada. Indivíduos com queixa de dor epigástrica são os que têm maior probabilidade de reposta à terapia antissecretora e os que apresentam queixas de dismotilidade, como plenitude pós-prandial e distensão abdominal, e tendem a apresentar resposta satisfatória com procinéticos. Deve-se ressaltar que, pelo fato da dispepsia funcional ser uma doença crônica e benigna, o tratamento deve ser prescrito, preferencialmente, sob demanda.

Os diversos consensos atuais, inclusive no Brasil, indicam a pesquisa e o tratamento do *Helicobacter pylori* para todos os pacientes com o diagnóstico de dispepsia funcional em razão de custo-efetividade dessa conduta.

Referências bibliográficas

1. Van Zanten S, Flook N, Chiba N. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era oh Helicobacter pylori. CMAJ. 2000;162(Suppl 12):S3-23.
2. Xiao YL, Peng S, Tao J, Wang AJ, Lin JK, Hu PJ, Chen MH. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. Am J Gastroenterol. 2010;105:2626-31.
3. Marwaha A, Ford AC, Lim A, Moayyedi P. The worldwide prevalence of dyspepsia: systematic review and meta-analysis. Gastroenterolgy. 2009;136(Suppl 1):A149.
4. Frank L, Kleinman L, Ganoczy D, McQuaid K, Sloan S, Eggleston A, et al. Upper gastrointestinal symptoms in north america: prevalence and relationship to health care utilization and quality of life. Dig Dis Sci. 2000;45:809.
5. Locke R III. Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. Bailliers Clin Gastroenterol. 1998;12:435.
6. van Zanten SV, Wahlqvist P, Talley NJ, Halling K, Vakil N, Lauritsen K, et al. Randomised clinical trial: the burden of illness of univestigated dyspepsia before and after treatment with esomeprazole – results from the STARS II study. Aliment Pharmacol Therap. 2011;34:714-23.
7. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, Muls V, De Looze D, Pelckmans P, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptoms grouping. Neurogastroenterol Motil. 2009;21:378-88.
8. Zagari RM, Fuccio L, Bazzoli F. Investigating dyspepsia. BMJ. 2008;337:1-5.
9. Oustamanolakis P, Tack J. Dispepsia: organic versus functional. J Clin Gastroenterol. 2012;46:175-90.
10. Breuer T, Halaty HM, Graham DY. The epidemiology of H. pylori-associated gastroduodenal disease. In: Ernst P, Michetti P, Smith PD, editors. The immunobiology of H. pylori from pathogenesis to prevention. Philadelphia: Lippincott-Ravan; 1997. p.1-14.
11. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology. 2006;130:1466-79.
12. Feinle-Bisset C, Vozzo R, Horowitz M, Talley NJ. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2004;99:170-81.
13. Boekema PJ, van Dam van Isselt EF, Bots ML, Smout AJ. Functional bowel symptoms in a general Dutch population and associations with common stimulants. Neth J Med. 2001;59:23-30.
14. Feinle-Bisset C, Horowitz M. Dietary factors in functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil. 2006;18:608-18.
15. Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, Räsänen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four hundred unselect consecutive patients in general practice. Scand J Gastroenterol. 1995;30(6):519-23.
16. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2006;131:390-401.
17. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ, Riddle MS. Acute gastroenterites and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2013;108(10):1558-63.
18. Talley NJ, Locke GR III, Lahr BD, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying and impaired quality of life. Gut. 2006;55:933-9.
19. Perri F, Clemente R, Festa V, Annese V, Quitadamo M, Rutgeerts P, Andriulli A. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying. Am J Gastroenterol. 1998;93:2082-8.
20. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. Gut. 2006;55(12):1685-91.
21. Quartero AO, de Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJ, Hoes AW. Disturbed solid phase gastric emptying in functional dyspepsia: a meta-analysis . Dig Dis Sci. 1998;43:2028-32.
22. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. Gastroenterology. 1996;110:1036-42.
23. Camilleri M. Does delayed gastric emptying really cause symptoms in functional dyspepsia? Gut. 2006;55(7):933-9.
24. Camilleri M, Coulie B, Tack J. Visceral hypersensitivity: facts, speculations and challenges. Gut. 2001;48:125-31.
25. Keohane J, Eamonn MMQ. Functional dyspepsia: the role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. World J Gastroenterol. 2006;12(17):2672-6.
26. Li X, Cao Y, Wong RK, Ho KY, Wilder-Smith CH. Visceral and somatic sensory function in functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil. 2013;25(3):246-53.
27. Gathaiya N, Locke GR III, Camilleri M, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. Neurogastroenterol Motil. 2009;21:e922-69.
28. Kindt S, Tertychnyy A, de Hertogh G, Geboes K, Tack J. Intestinal immune activation in presumed post-infectious functional dyspepsia. Neurogastroenterol Motil. 2009;21:832-8.

29. Moayyedi P, Soo S, Deeks JJ, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2011;2CD002096.
30. Sandra B, Timothy GD. Functional dyspepsia: are psychosocial factors of relevance? World J Gastroenterol. 2006;12(17):2672-6.
31. Overland MK. Dyspepsia. Med Clin N Am. 2014;98(3):549-64.
32. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective populationbased study. Gut. 2012;61:1284-90.
33. Talley NJ, Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol. 2005;100:2324-37.
34. Coelho LG, et al. 3rd Brazilian Consensus on Helicobacter pylori. Arq Gastroenterol 2013;50(2).
35. Moayyedi P. Dyspepsia. Curr Opin Gastroenterol 2012, 28:602-7.
36. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic finding in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8:830-7.
37. Talley NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 2005;129:1753-5.
38. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR 3rd, Bouras EP, DiBaise JK, El-Serag HB, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:3-15.
39. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 2005;129:1756-80.
40. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, Mazzoleni F, Uchoa DM, De Bona LR, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med. 2011;171:1929-36.
41. Chen SL. A review of drug therapy for functional dyspepsia. J Digest Dis. 2013;14;623-62.
42. Moayyedi P, Shelly S, Deeks JJ, Delaney B, Lewis M, Forman D. WITHDRAWN: pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2):CD001960.
43. Hsu YC, Liou JM, Yang TH, Hsu WL, Lin HJ, Wu HT, et al. Proton pump inhibitor therapy versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? J Gastroenterol. 2011;46(2):183-90.
44. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst. 2003;(2):CD002301.

Doenças do Estômago e do Duodeno

9

Jaime Natan Eisig
Ricardo Paes Barreto Ferreira
Daniel Makoto Nakagawa

SUMÁRIO

Introdução

O estômago possui papel fundamental no trato gastrintestinal não apenas por sua participação nas fases iniciais da digestão, mas também pela secreção de mediadores que atuam na regulação da secreção e motilidade do tubo digestivo. Importantes descobertas do século XX permitiram avanços no conhecimento e na identificação de diversas substâncias que participam da regulação da secreção gástrica.

Neste capítulo, serão abordadas as diferentes afecções, orgânicas e funcionais, que podem comprometer o estômago e o duodeno, com ênfase especial às causadas pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Essa bactéria foi descoberta por Robin Warren, em 1979, e a série de investigações desenvolvidas por ele e Barry Marshall, a partir de 1981, modificou totalmente o enfoque sobre a etiologia e o tratamento das doenças gastroduodenais. A úlcera passou a ser uma doença curável; tumores, como o linfoma MALT, passaram a ter melhor prognóstico, com possibilidade de cura com a erradicação da bactéria; e o adenocarcinoma gástrico, com significativo declínio da prevalência em países ocidentais, foi reconhecido como uma doença relacionada ao *H. pylori*. Hoje, a preocupação das comunidades de alta prevalência do câncer gástrico é como preveni-lo, e algumas investigações permitem concluir que o caminho promissor é a erradicação do *H. pylori*. A importância da descoberta de Warren e Marshall foi de tal porte que, em agosto de 2005, lhes foi conferido o Prêmio Nobel de Medicina e Biologia.

Gastrites

Poucos termos na gastroenterologia causam tanta confusão e controvérsia como "gastrite", que, por causa de sua intensa disseminação, deixou de ser uma afecção para se tornar um sintoma.

Definição

Gastrite significa inflamação do estômago. Essa definição *stricto sensu*, que implica o exame histológico da mucosa gástrica obtida por biópsia do estômago por meio de exame endoscópico ou pelo exame do estômago ressecado, não é o conceito de gastrite do paciente, do endoscopista e, por vezes, do próprio clínico.

O termo "gastrite" é inadequadamente utilizado pela população e frequentemente por muitos médicos para definir sintomas digestivos como "estufamento", sensação de peso no estômago após as refeições, mal-estar indefinido no estômago relacionado com a refeição, eructações e queimação pós-prandial. Assim, pode-se dizer que o conceito *lato sensu* de gastrite implica sintomas desagradáveis, que surgem na região epigástrica, relacionados ou não às refeições. Evidentemente, a inflamação da mucosa gástrica não é responsável pela maioria dessas queixas, as quais são reconhecidas hoje como parte de uma síndrome dispéptica, que será discutida em detalhes no capítulo das doenças funcionais do aparelho digestivo.

O termo gastrite indica a presença de lesão epitelial gástrica associada à regeneração da mucosa, obrigatoriamente na presença de inflamação. Por sua vez, o termo gastropatia é atribuído ao achado de lesão e regeneração epitelial gástricas na ausência de inflamação.

Classificação

A classificação das gastrites foi acompanhada de controvérsias que envolveram basicamente a facilidade de aplicação prática e a reprodutibilidade dos conceitos histopatológicos, endoscópicos e clínicos.

As classificações de Schindler[1], com base em descrições endoscópicas e histológicas, e a de Whitehead[2], fundamentalmente anatomopatológica, tornaram-se clássicas.

As contradições existentes entre as diversas classificações das gastrites que variaram ao longo do tempo e a imperiosa necessidade de se uniformizar a terminologia após a identificação do *H. pylori*, principal agente etiológico da gastrite crônica, estimularam os organizadores do IX Congresso Mundial de Gastroenterologia, realizado em 1990, em Sidney, na Austrália, a constituírem um grupo de estudo para elaborar uma nova classificação, denominada Sistema Sidney[3], para as gastrites. Esse sistema, revisado em 1996[4], é a classificação mais utilizada e recomendada das gastrites, a qual envolve aspectos histológicos e endoscópicos e é delineada de modo que se possa, por meio de formulário comum, proceder ao laudo médico e à classificação da gastrite (Figura 1).

Formas de apresentação

As gastrites podem ser de caráter agudo ou crônico, de acordo com a característica do infiltrado inflamatório.

Gastrite aguda

As gastrites agudas apresentam algumas características especiais: surgem subitamente, apresentam curta duração e habitualmente são afecções transitórias. Podem acometer exclusivamente o corpo gástrico, somente a região antral ou ambos, simultaneamente. As várias expressões encontradas na literatura, como gastrite aguda, gastrite hemorrágica, gastrite erosiva e úlcera aguda, designam o mesmo processo, que se apresenta sob diferentes formas. Além do mais, essa reação inflamatória aguda também pode acometer, isolada ou simultaneamente, a mucosa do duodeno, recebendo a denominação de duodenite hemorrágica. Por essa razão, muitos preferem a denominação genérica de lesões agudas da mucosa gastroduodenal (LAMGD) para designar qualquer tipo de reação aguda da mucosa gastroduodenal.

Lesões infecciosas

As infecções bacterianas e virais estão entre as causas mais frequentes de agressão para o estômago. Os estafilococos, *shigellas* e salmonelas são comuns nas chamadas toxi-infecções alimentares, as gastroenterocolites agudas. Ocorrem com mais frequência no verão, época em que os alimentos se deterioram mais facilmente. Os vômitos,

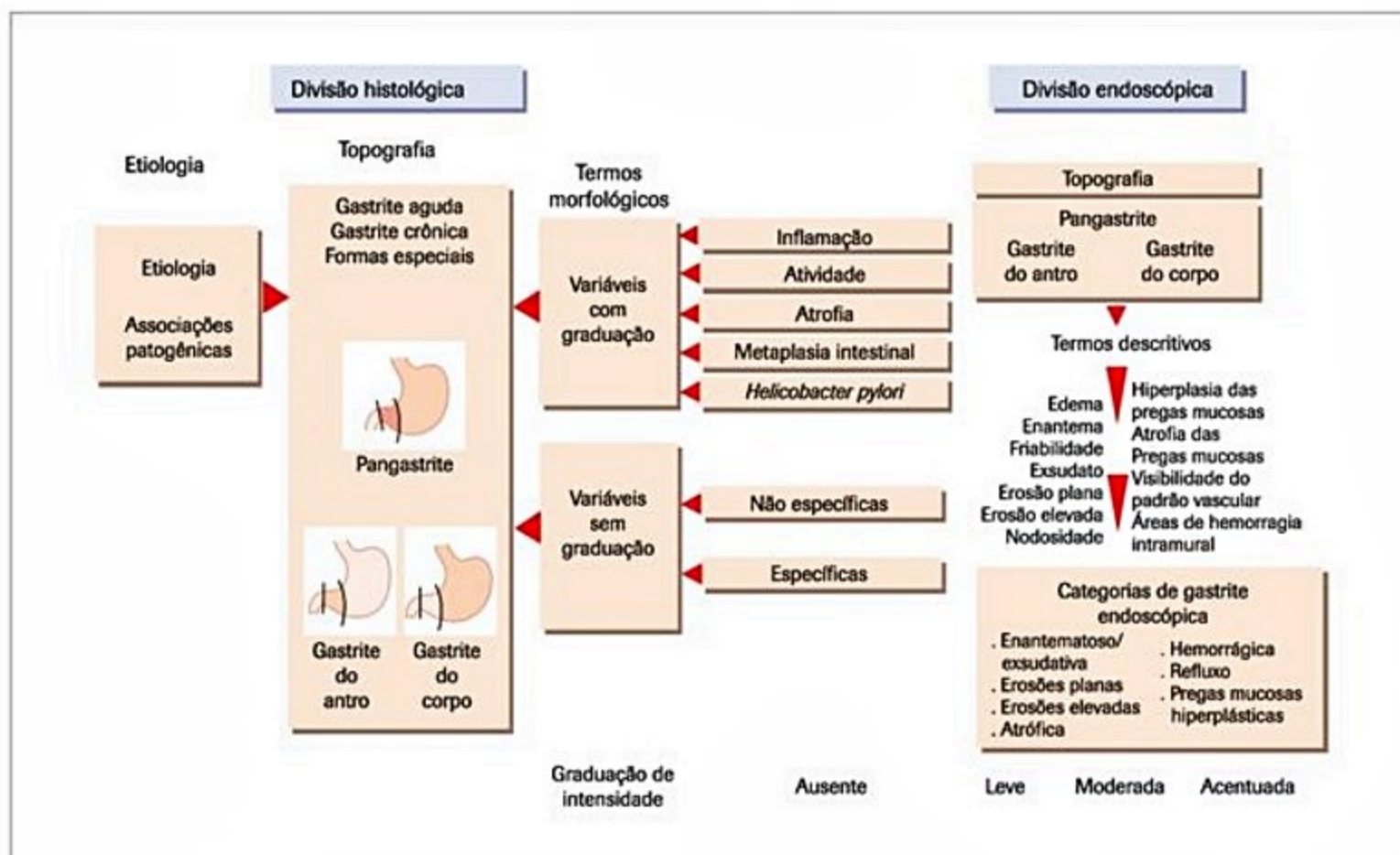



Figura 1. O sistema Sidney para a classificação das gastrites[4].

a diarreia e a febre constituem os sintomas que levam ao diagnóstico. As infecções virais comumente provocam gastrite aguda, como as hepatites agudas, cujos sintomas iniciais podem decorrer da gastrite: náuseas e repugnância ao alimento.

A gastrite aguda associada ao *H. pylori* é uma situação que raramente tem sido descrita. Em geral, a infecção é adquirida na infância, mas passa despercebida, aparentemente sem sintomas nessa fase aguda. Quando adquirida na idade adulta, pode ocasionar dor ou desconforto epigástrico, náuseas, vômitos, halitose e astenia, sintomas que se iniciam em um período de três a sete dias após a infecção e persistem durante poucos dias ou poucas semanas. A gastrite aguda pelo *H. pylori* foi confirmada após experimentos de autoinoculação, a que se submeteram pesquisadores como Marshall, na Austrália, e Morris, na Nova Zelândia. Esses cientistas tinham mucosa gástrica normal, desenvolveram manifestações clínicas após uma semana e tiveram diagnóstico de gastrite aguda comprovado histologicamente.

Um deles ficou curado com terapêutica específica e o outro desenvolveu quadro de gastrite crônica. Muitos casos devem passar despercebidos, porque quase nunca se documentam os casos de dispepsia aguda por endoscopia com biópsia.

Um achado consistente da infecção aguda é a redução da produção de ácido, a qual volta ao normal após alguns meses. Essa perda transitória da secreção ácida tem sido atribuída a fatores bacterianos, como a produção de um fator inibitório da secreção ácida pelas células parietais, ou a uma resposta do hospedeiro, como a liberação de citocinas, como a interleucina-1 beta, capaz de suprimir a secreção ácida em ratos.

Em razão da alta prevalência de gastrite crônica associada ao *H. pylori*, supõe-se que muitos casos de dispepsia aguda sejam decorrentes de uma infecção primária pela bactéria.

Giardíase e estrongiloidíase em suas fases iniciais ocasionam gastrite aguda e, por vezes, são responsáveis por gastroduodenites que podem mimetizar os sintomas de uma úlcera. Os sintomas podem adquirir caráter crônico, com flatulência, dores abdominais de localização variada e irregularidade do hábito intestinal, com diminuição da consistência das fezes. As diarreias crônicas são mais comuns em crianças.

Infecções fúngicas

As infecções fúngicas ocorrem usualmente em pacientes imunossuprimidos. O microrganismo encontrado com maior frequência nesses casos é a *Candida albicans*, muitas vezes associada ao citomegalovírus e, mais raramente, ao herpes-vírus.

Lesão hemorrágica

O estresse agudo intenso (grandes cirurgias, queimaduras graves, fraturas múltiplas) pode provocar erosões e úlceras agudas na mucosa gástrica, que ocasionam hemorragia digestiva alta. A endoscopia de urgência é indicada para diagnóstico e tratamento das lesões sangrantes. Deve-se instituir, desde o início do quadro, tratamento com inibidores de bomba protônica, por via endovenosa. Essas lesões são também denominadas úlceras de estresse, úlceras de Cushing (quando associadas a traumatismo craniano) e de Curling (quando decorrentes de queimaduras extensas), ou lesão aguda da mucosa gastroduodenal.

Lesão química

O uso abusivo de etanol é uma das causas mais lembradas da gastrite aguda. A primeira descrição de gastrite aguda alcoólica foi feita por Beaumont, em 1833. As lesões produzidas pelo álcool resultam no rompimento da barreira da mucosa gástrica e consequente retrodifusão de íons H^+. As observações endoscópicas revelam a presença de hiperemia, erosões, petéquias e exsudato purulento, que, entretanto, retornam ao normal em um período que varia de sete a dez dias.

Lesão medicamentosa

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINE), entre os quais se inclui o ácido acetilsalicílico (AAS), são os agentes responsáveis pelo maior número de gastrite aguda. Estudos recentes revelam que vários outros AINE mais modernos também lesam a mucosa gástrica. As lesões decorrentes do uso de AINE e AAS podem apresentar desde discreto enantema até necrose maciça da mucosa, porém, usualmente, a lesão aguda é de pouca importância clínica. A resolução das lesões ocorre espontaneamente, em poucos dias, com a suspensão do agente agressor, sem terapêutica específica. As lesões são quase sempre superficiais, por isso o sangramento, quando acontece, é de pouco significado clínico. Esse fato ocorre por meio dos mecanismos de adaptação, com o aumento da replicação celular e do fluxo sanguíneo contínuo, criando resistência ao efeito lesivo local dos AINE. Essa resistência é conhecida como citoproteção adaptativa, isto é, aumento da produção de prostaglandinas endógenas, permitindo uma melhor defesa da mucosa.

O grande problema do uso contínuo desse tipo de medicamento, indiscriminado ou não, é quando sua ação agressiva supera a extraordinária capacidade de defesa da mucosa; sabe-se que a integridade da mucosa gástrica depende, fundamentalmente, da produção de prostaglandinas. Reconhece-se, hoje, a existência de duas isoformas de ciclo-oxigenase (COX): a constitutiva (COX-1) e a induzida (COX-2). A COX-1 tem funções fisiológicas bem definidas, como produzir prostaciclinas, que, quando liberadas na mucosa gástrica, têm papel protetor[5]. A COX-2, identificada em 1991[6], é expressa, em geral, como parte da resposta a um estímulo inflamatório em diferentes tecidos. A inibição da síntese de prostaglandinas pelo uso de AINE pode resultar no surgimento de lesões gástricas, a gastropatia secundária aos AINE. A Figura 2 mostra as etapas que culminam com a formação de prostaglandinas.

Os mecanismos envolvidos nesse fenômeno incluem a agregação de leucócitos a células endoteliais da micro-

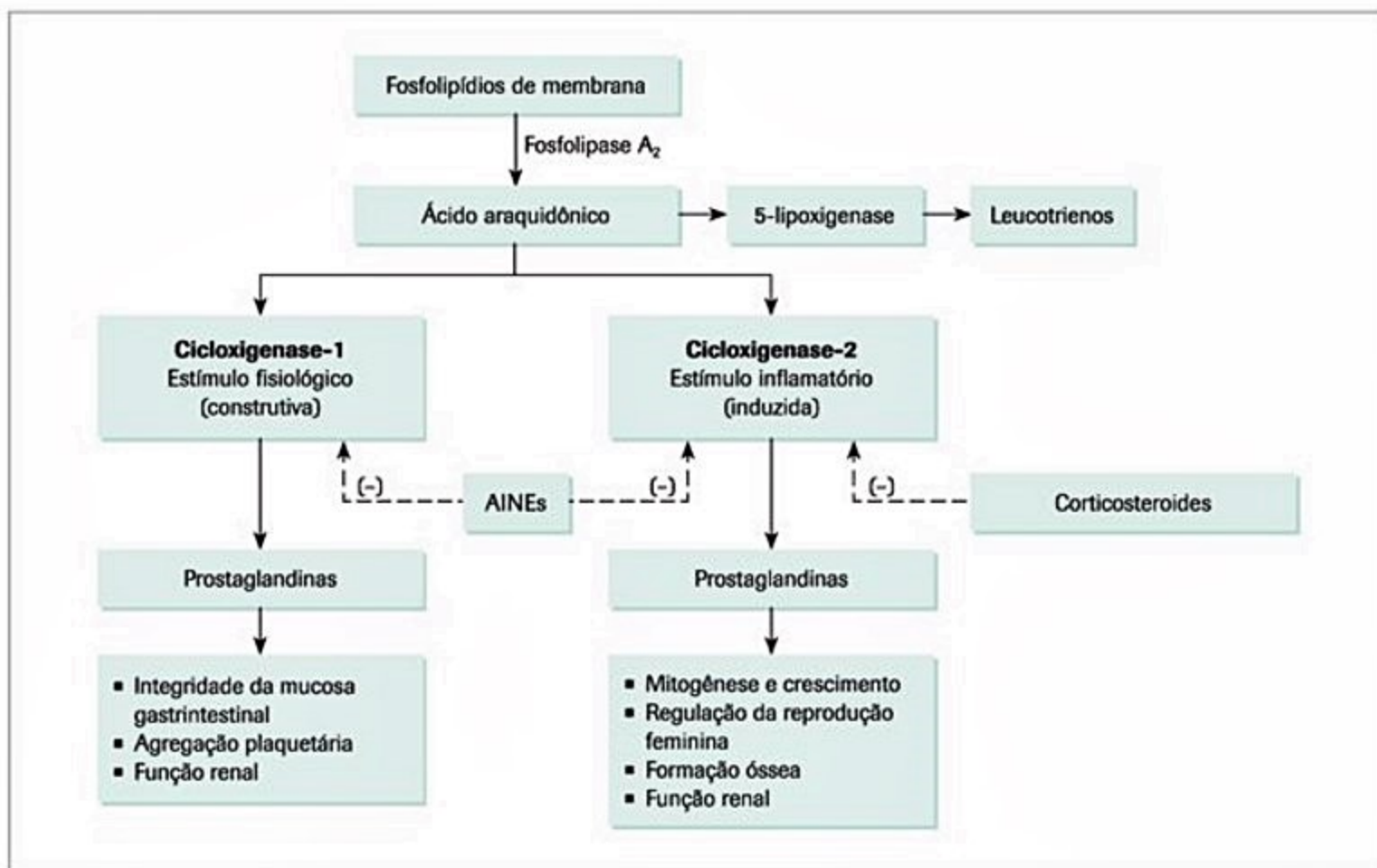



Figura 2. As etapas que culminam com a formação de prostaglandinas ou leucotrienos através da cascata da COX-1 e 2.
Fonte: adaptada de Wolfe et al.[7].

circulação gástrica, reduzindo o fluxo sanguíneo gástrico efetivo, e a redução da produção de muco prostaglandina-dependente e da capacidade de migração epitelial de células adjacentes à área lesada. Com a perda da capacidade protetora do muco, o ácido e a pepsina podem atingir mais facilmente a superfície epitelial. O comprometimento da hidrofobicidade resulta em contato da solução ácida em uma área maior. A circulação da mucosa e a capacidade de defesa celular ficam comprometidas, e o resultado final é a diminuição da capacidade de a mucosa defender-se da agressão dos fatores intraluminares (ácido clorídrico, pepsina, sais biliares) e dos exógenos, como AINE, álcool e outros medicamentos (Figura 3).

Os AINE estão entre os medicamentos mais consumidos no mundo, portanto é de máxima importância que se possa identificar os fatores de risco que determinam o potencial de maior ou menor probabilidade de os indivíduos desenvolverem lesões gastroduodenais secundárias ao uso de AINE e AAS. Os grupos mais sujeitos à lesão da mucosa gástrica, quando em uso de anti-inflamatórios, estão relacionados no Quadro 1.

O uso temporário e ocasional de AINE em indivíduos sem fatores de risco para lesões gastroduodenais associadas não determina a necessidade de medidas profiláticas. Para os usuários crônicos, a profilaxia é recomendada para aqueles com pelo menos um fator de risco definido. Os análogos sintéticos das prostaglandinas, os inibidores da bomba de prótons (IBP) e, em menor extensão, os antagonistas dos receptores H_2 parecem reduzir a intensidade das lesões agudas induzidas por AINE.

No meio médico, no caso de pacientes que precisam do uso continuado de AINE, os IBP são os medicamentos de escolha. É sempre aconselhável rever a real necessidade da utilização dos AINE e, se possível, substituí-los,

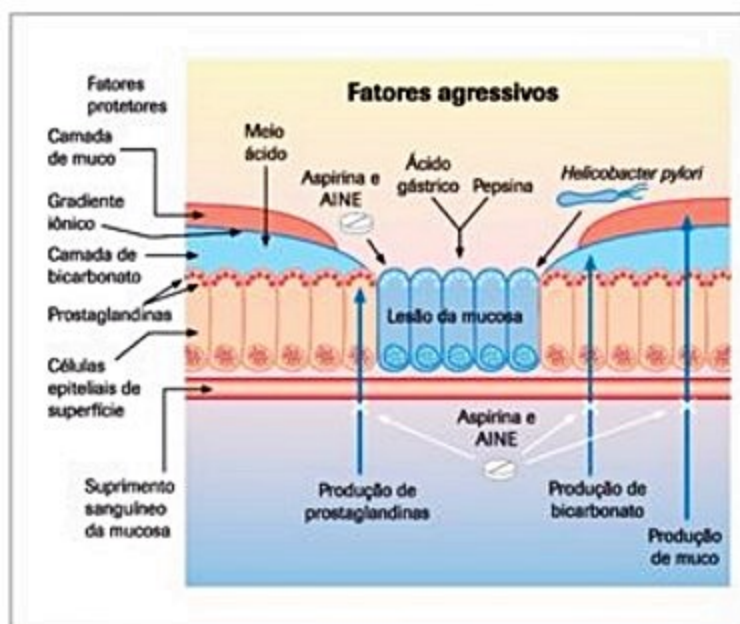



Figura 3. Ação dos AINE e mecanismos de defesa da mucosa.
Fonte: adaptada de Malfertheiner e Labenz[8].

Quadro 1. Fatores de risco para lesão gástrica por AINE
Idade acima de 60 anos
História pregressa de úlcera
Tratamento concomitante com corticosteroides
Tratamento com AINE em altas doses
Tratamento concomitante com mais de um AINE
Uso de anticoagulantes

por exemplo, por paracetamol, que possui boa propriedade analgésica, mas não anti-inflamatória.

Gastrite crônica

A gastrite crônica é hoje conceituada como uma entidade essencialmente histológica, caracterizada por infiltrado inflamatório mononuclear, com ou sem polimorfonucleares, que pode comprometer as mucosas do corpo e do antro ou ambas. Existe fraca correlação entre o quadro clínico e os aspectos endoscópicos e histológicos, a qual envolve basicamente dois padrões, descritos a seguir.

Gastrite crônica associada ao *Helicobacter pylori*

O reconhecimento de que o *H. pylori* é o responsável por mais de 95% das gastrites crônicas foi um marco na história dessa afecção, alterando completamente a compreensão da fisiopatologia da gastrite e sua inter-relação clinicopatológica.

O *H. pylori* é uma bactéria espiralada, Gram-negativa, que coloniza a camada de muco que reveste a mucosa gástrica (Figura 4).

A infecção pelo *H. pylori* é uma das mais comuns em seres humanos, estimando-se que acometa mais de 50% da população mundial, com prevalência maior em países em desenvolvimento. Estudos realizados por Zaterka et al.[9], em 993 doadores assintomáticos, no Banco de Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, demonstraram a prevalência da bactéria em aproximadamente 65% dos casos estudados.

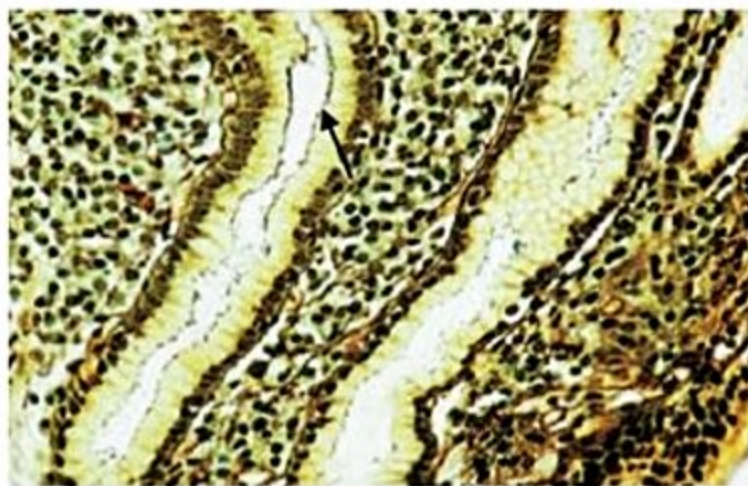



Figura 4. *Helicobacter pylori* no muco superficial que reveste a mucosa gástrica.

Está bem estabelecido que a gastrite crônica que envolve a mucosa antral, associada ao *H. pylori*, acompanha cerca de 70% dos casos de úlcera gástrica e mais de 90% dos casos de úlcera duodenal.

A evolução clínica da infecção é determinada pela interação complexa entre o hospedeiro e os fatores do microrganismo. Classicamente, a quantidade de bactérias e a presença de fatores de virulência, como a ilha de patogenicidade associada aos genes *cag* e *vacA* e os componentes bacterianos, como a urease e as porinas, são necessárias para que a bactéria possa instalar-se e sobreviver sobre o epitélio gástrico e ser responsável pela resposta inflamatória do hospedeiro.

O microrganismo pode causar lesão diretamente nas células epiteliais por enzimas e toxinas ou indiretamente pela resposta inflamatória do hospedeiro. A infiltração leucocitária da mucosa é induzida e regulada por diversos fatores bacterianos. A bactéria causa a secreção de uma potente citocina, a interleucina-8, cuja produção é potencializada pelo fator de necrose tumoral e pela interleucina-1, liberados pelos macrófagos em resposta a lipopolissacárides bacterianos.

Uma vez adquirida, a infecção persiste para sempre, já que, embora a presença do *H. pylori* evoque resposta imune local e sistêmica, ela é incapaz de promover a erradicação da bactéria.

Após o processo agudo, a evolução vai depender do padrão de gastrite causado pela infecção[10], como mostra a Figura 5.

Indivíduos com gastrite predominantemente antral mantêm a capacidade de secretar ácido e poderão ter risco aumentado para úlcera duodenal, ao passo que naqueles em que a gastrite é mais intensa no corpo haverá uma secreção ácida reduzida, em consequência da destruição progressiva da mucosa oxíntica. Nesse grupo de pacientes, a inflamação pode resultar no desenvolvimento de atrofia da mucosa gástrica que predispõe ao câncer gástrico, principalmente quando associada a tabagismo, consumo de álcool ou história pregressa familiar de câncer de estômago.

A cascata de eventos que ocorre durante a evolução da gastrite crônica *H. pylori* positiva pode ser aceita como universal. A possibilidade de a gastrite crônica progredir para atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia e neoplasia, junto a relatos implicando a bactéria como provável iniciador desses eventos, deu suporte à Associação Internacional para Pesquisa contra o Câncer, órgão da Organização Mundial da Saúde (OMS), para classificar o *H. pylori* como carcinógeno do tipo I.

Outros fatores que podem determinar o padrão histológico da gastrite crônica e o perfil da secreção gástrica associada ainda são desconhecidos. Como a infecção gástrica adquirida ocorre quase sempre na infância, especula-se que fatores ambientais ocorridos nesse período possam contribuir para o desenvolvimento da infecção. Assim, desnutrição, deficiências vitamínicas e dieta pobre em frutas e vegetais que possam promover redução da secreção ácida na infância contribuiriam para o

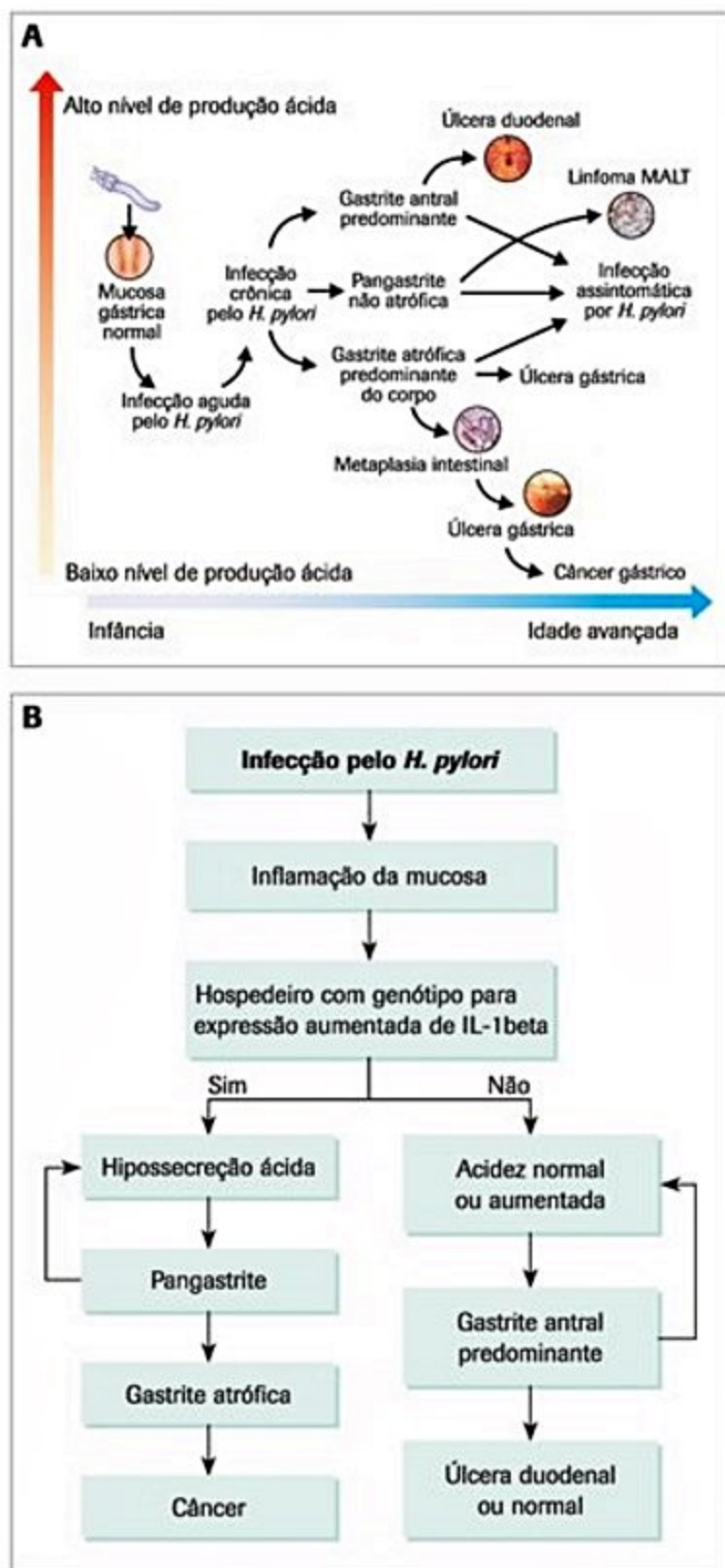



Figura 5. A e B: história natural da infecção pelo *H. pylori*. Fonte: adaptada de Suerbaum e Michetti[10,11].

desenvolvimento de gastrite também do corpo e, consequentemente, favoreceriam a evolução para gastrite atrófica e desenvolvimento do câncer gástrico.

Outros fatores de risco, relacionados ao hospedeiro, podem estar envolvidos na gênese da neoplasia gástrica associada à gastrite crônica pelo *H. pylori*. A presença de polimorfismos de genes importantes para a codificação e produção de proteínas pró-inflamatórias pode direcionar a resposta do hospedeiro primariamente para a gênese da neoplasia. Foi demonstrada a presença de genótipos pró-inflamatórios da interleucina-1 (IL-1) em pacientes portadores de câncer gástrico associado à gastrite crônica *H. pylori* positiva[10,11]. Essa interleucina é um potente inibidor da secreção ácida, que potencialmente cria melhores condições para a sobrevivência bacteriana.

Gastrite autoimune

Esse tipo de gastrite acomete principalmente o corpo e fundo gástricos, isto é, a mucosa fúndica ou oxíntica, e raramente compromete o antro. Caracteriza-se, nas formas mais avançadas, pela atrofia da mucosa. É uma doença autossômica dominante, induzida pela presença de anticorpos de anticélula parietal e antifator intrínseco, em que a perda das células parietais provoca, eventualmente, secreção inadequada de fator intrínseco e de ácido, baixa absorção de vitamina B12 e consequente deficiência dessa vitamina, levando ao aparecimento de anemia perniciosa. Pode estar associada a outras doenças de caráter autoimune, como tireoidite de Hashimoto e doença de Graves. O diagnóstico é feito por meio de dados clínicos, quando os pacientes apresentam manifestações hematológicas e/ou neurológicas da anemia perniciosa, e por endoscopia digestiva com biópsia, para estudo histopatológico e da pesquisa do anticorpo de anticélula parietal.

Outras gastrites

Formas especiais de gastrite pouco frequentes incluem as gastrites granulomatosas e suas diversas causas (doença de Crohn, sarcoidose, tuberculose, sífilis, micoses idiopáticas) e as gastrites eosinofílica e linfocítica.

O comprometimento do estômago pela doença de Crohn é raro, e o achado de lesões gástricas irregulares ou úlceras aftoides *H. pylori* negativas pode determinar seu diagnóstico. O infiltrado inflamatório focal, sem necessariamente haver a formação de granulomas, com a presença de eosinófilos e macrófagos é o achado mais comum. A gastrite de Crohn pode ser assintomática e diagnosticada por exame endoscópico ou radiológico do estômago, em pacientes com suspeita ou com diagnóstico de doença de Crohn do íleo terminal e/ou de cólon.

A gastrite eosinofílica é uma afecção rara, de etiologia desconhecida, caracterizada por infiltrado eosinofílico na parede do estômago. Ela pode comprometer apenas a mucosa, a camada muscular, a camada serosa ou todas as camadas da parede gástrica. Nas formas de acometimento mucoso, o antro é mais frequentemente acometido, produzindo ulcerações, nodosidades e pregas mucosas salientes; o acometimento muscular pode provocar estreitamento da luz gástrica, e a infiltração da serosa, peritonite e ascite. Os sintomas mais comuns incluem dor epigástrica, saciedade precoce, desconforto pós-prandial, náuseas, vômitos e sintomas decorrentes de anemia, por perda crônica de sangue. Os exames radiológico e endoscópico podem revelar presença de pregas salientes, especialmente no antro, irregularidades da mucosa, ulceração e estreitamento da luz do estômago. O diagnóstico

definitivo é feito por biópsia endoscópica e eosinofilia periférica e é confirmado pela presença de acometimento do intestino delgado, configurando com frequência o quadro de gastroenterite eosinofílica.

A gastrite linfocítica, denominada também gastrite varioliforme ou gastrite erosiva crônica, também é rara, caracterizando-se pela presença de múltiplas nodulações com erosões centrais e hiperemia circunjacente. Os sintomas, com frequência intermitentes, incluem epigastralgia do tipo úlcera, dor abdominal, náuseas, vômitos, perda de peso e sangramento oculto ou ativo. O diagnóstico é feito pela histologia que revela pelo menos 20% de linfócitos em relação às células do epitélio superficial. A história natural é variável: alguns pacientes melhoram em poucas semanas. Enquanto outros podem apresentar os sintomas de maneira contínua ou intermitente, durante anos.

Diagnóstico

O exame histológico da mucosa gástrica é obrigatório para o diagnóstico das gastrites. Assim, a realização de exame endoscópico com biópsia é imprescindível para a correta diferenciação de outras afecções gástricas, como a dispepsia funcional. A anamnese, especialmente o histórico medicamentoso, e o exame físico são importantes, contudo outros exames complementares podem ser indicados em situações específicas, de acordo com as possíveis etiologias já discutidas.

Importância da gastrite para o clínico e gastroenterologista: tratamento

As classificações da gastrite são muito úteis para os interessados em realizar investigações sobre o tema. Sem dúvida, são de grande valia para o patologista e endoscopista, mas, para o clínico e mesmo para o gastroenterologista, são bastante complexas e na prática interferem muito pouco no tratamento do paciente.

É de fundamental importância a lembrança de que gastrite não é sinônimo de dispepsia. Assim, sintomas no abdome superior, como dor, distensão, empachamento pós-prandial, saciedade precoce, que normalmente são referidos pelo paciente como gastrite, na verdade, não têm relação comprovada com a inflamação da mucosa gástrica.

A imensa maioria das gastrites ou LAMGD identificadas endoscópica ou histologicamente são totalmente assintomáticas. Portanto, só merecem consideração clínica, para efeito de tratamento, os pacientes com dispepsia aguda ou sangramento digestivo.

As gastrites agudas, como mencionado anteriormente, são, na sua grande maioria, assintomáticas, e, consequentemente, não existe nenhuma conduta a ser tomada, como ocorre nas gastrites associadas aos AINE, ao etanol e à maioria dos agentes infecciosos; já nas gastrites sintomáticas com manifestações dispépticas, o paciente deve receber tratamento individualizado, de acordo com a suposta etiologia, com a suspensão do agente causal, como álcool, medicamentos e, particularmente, AINE.

Para os pacientes que desenvolvem LAMGD associada aos AINE, deve-se suspender o uso de AINE, se possível; na impossibilidade, introduzir IBP, uma vez ao dia, em dose plena. Nos pacientes *H. pylori* positivos, erradicar a bactéria. Se o AINE precisar ser mantido, deve-se avaliar a possibilidade de substituí-lo por um anti-inflamatório inibidor específico da COX-2, como celecoxib.

A gastrite aguda causada por germes oportunistas, que ocorre nos pacientes imunossuprimidos e é associada a algum parasita, deve receber tratamento específico, dirigido ao agente causal.

A gastrite crônica, como já mencionado, tem no *H. pylori* o grande responsável por mais de 90% dos casos e, portanto, é curada com a erradicação da bactéria. Entretanto, não existem evidências científicas de que a gastrite crônica *H. pylori* positiva seja causa de manifestação dispéptica. Portanto, é sempre importante lembrar que a gastrite crônica é uma entidade eminentemente histológica. A erradicação da bactéria em pacientes dispépticos levará, evidentemente, à resolução do processo inflamatório, porém vários trabalhos da literatura demonstram que a melhora da sintomatologia tem sido observada em menos de 10% dos casos.

Com base no que foi mencionado, não é uma tarefa fácil orientar o paciente que apresenta gastrite crônica antral relacionada ao *H. pylori*. Como já apontado, essa bactéria é considerada um carcinógeno do tipo I. O risco inerente de câncer em longo prazo é significativamente maior que na população não infectada. Calcula-se que de 1,5 a 3% dos infectados poderão vir a ter câncer, o que depende de fatores ambientais, genéticos e, provavelmente, da cepa da bactéria.

Os esquemas de erradicação e os métodos diagnósticos da presença da bactéria serão discutidos mais adiante neste capítulo.

A gastrite crônica autoimune não tem tratamento específico. As manifestações clínicas estão relacionadas com as sequelas da doença avançada, como as deficiências de vitamina B12 e de ferro, que deverão ser corrigidas. Os pacientes com anemia perniciosa necessitam de terapia de reposição parenteral, por toda a vida.

As gastrites granulomatosas associadas à doença de Crohn, tuberculose e sífilis devem receber o tratamento da doença de base.

A gastrite eosinofílica usualmente responde à corticoterapia, e a gastrite linfocítica não tem terapêutica específica eficaz; algumas possibilidades de tratamento incluem os antagonistas dos receptores H_2 e corticosteroides.

Doença ulcerosa péptica

Durante mais de um século, a doença ulcerosa péptica teve seu tratamento baseado em condutas cirúrgicas, com elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Na década de 1970, a introdução da terapia de supressão da secreção gástrica ácida com antagonistas do receptor H_2 da histamina (bloqueadores H_2) e, posteriormente, com ini-

bidores de bomba protônica (IBP) reduziu drasticamente a necessidade de cirurgias.

De etiologia desconhecida, a úlcera péptica era considerada uma doença de evolução crônica, com surtos de recidiva e períodos de acalmia. Há pouco mais de duas décadas, após a identificação e o isolamento do *H. pylori*, significativo avanço vem sendo observado na compreensão, no diagnóstico e no tratamento da doença ulcerosa péptica. Atualmente, a cura é observada na imensa maioria dos pacientes e novos desafios impõem-se, como a definição da forma ideal de erradicação do *H. pylori*, especialmente por causa das crescentes taxas de falha terapêutica descritas em vários países, a busca pela prevenção do desenvolvimento e da recorrência ulcerosa em usuários de AINE, bem como os avanços no tratamento dos casos não relacionados a AINE ou *H. pylori*[12].

Definição

As ulcerações pépticas são soluções de continuidade da mucosa gastrintestinal secundárias aos efeitos cáusticos do ácido clorídrico (HCl) e da pepsina, estendendo-se através da *muscularis mucosae*, atingindo a submucosa e a própria *muscularis*. Lesões mais superficiais são definidas como erosões, não atingem a submucosa e, portanto, não deixam cicatrizes[13].

Embora úlceras pépticas possam desenvolver-se em qualquer porção do trato digestivo exposta à secreção cloridropéptica em concentração e duração suficientes, a expressão "doença ulcerosa péptica" é geralmente empregada para descrever ulcerações do estômago, duodeno ou de ambos.

Epidemiologia

A prevalência de úlcera péptica é variável nas diferentes regiões do mundo: as úlceras duodenais predominam em populações ocidentais, enquanto as gástricas são mais frequentes na Ásia, em especial no Japão. Apesar da redução na incidência de doença ulcerosa péptica em países ocidentais ao longo do século passado, atualmente 500 mil novos casos e 4 milhões de recidivas ocorrem a cada ano nos Estados Unidos. Estudos prospectivos indicam que cerca de 10% dos habitantes de países ocidentais desenvolvem a doença alguma vez na vida.

O declínio na prevalência de úlcera péptica observado no século XX tem sido atribuído à redução das taxas de infecção pelo *H. pylori*, resultado da melhora dos padrões de higiene e das condições sanitárias urbanas alcançada nesse período. Sabidamente, o baixo nível socioeconômico e suas consequências naturais estão diretamente relacionados à infecção pelo *H. pylori*. Entretanto, em razão da baixa incidência de úlcera gastroduodenal em alguns países com elevada prevalência de infecção pela bactéria, é bastante provável que outros fatores participem na sua gênese, incluindo características intrínsecas do *H. pylori* como cepas mais virulentas, toxicogênicas e mais associadas à úlcera péptica.

Por sua vez, as taxas de doença ulcerosa péptica complicada com hemorragias ou perfurações, diferentemente da doença não complicada, não apresentaram reduções significativas nas últimas décadas. De fato, tudo indica que essas taxas de complicações estão aumentando entre populações idosas, com destaque para as úlceras gástricas, e isso se deve, ao menos em parte, ao crescente uso de AINE.

A doença ulcerosa péptica representa a causa mais comum de hemorragia digestiva alta, responsável por aproximadamente 50% dos casos, em sua maioria associados às úlceras duodenais e com taxas de mortalidade que variam de 5 a 10%. O sangramento é a complicação mais frequente da doença ulcerosa péptica, sua ocorrência gira em torno de 15 a 20% dos casos.

As perfurações são complicações ainda mais graves, ocorrem mais frequentemente na pequena curvatura gástrica e na parede anterior do bulbo duodenal e o tabagismo parece ser um fator de risco ainda mais importante do que o uso de AINE. São complicações observadas em até 5% dos pacientes e responsáveis por dois terços das mortes por úlcera péptica. Obstruções secundárias a edema ou cicatrização são observadas em até 2% dos ulcerosos, frequentemente relacionadas a úlceras do canal pilórico, mas também podem ocorrer como complicações das úlceras duodenais.

O antro gástrico é a localização mais frequente da úlcera péptica do estômago (80% na pequena curvatura). Ela ocorre em epitélio gástrico não secretor de ácido e geralmente próxima à transição para o epitélio secretor localizado no corpo do estômago, o que sugere maior suscetibilidade do primeiro ao aparecimento de ulcerações pépticas. Todavia, a úlcera duodenal é a forma predominante de úlcera péptica e localiza-se, em 95% dos casos, na primeira porção do duodeno (bulbo duodenal).

Etiologia e fisiopatologia

O aforisma do médico croata Karl Schwartz (1910)[14] – "Sem ácido não há úlcera" ("*No acid no ulcer*") – foi um marco no tratamento da úlcera péptica. A teoria cloridropéptica foi um consenso, não havendo quem duvidasse ser ela a única explicação plausível para a úlcera. Discutia-se não a importância do HCl e da pepsina na agressão à mucosa, mas sim o seu mecanismo e a razão pela qual uma porcentagem de ulcerosos apresentava produção de ácido normal ou um pouco abaixo do normal. A úlcera duodenal e a gástrica eram consideradas, pela maioria dos pesquisadores, iguais do ponto de vista fisiopatológico, ainda que nas primeiras, em geral, se observasse hipersecreção e, nas segundas, normo ou hipossecreção ácida. A importância dos mecanismos de defesa da mucosa era lembrada, estabelecendo-se que havia nos indivíduos normais um equilíbrio entre os fatores agressivos e os defensivos, que, quando rompido, favoreceria a eclosão da úlcera.

A mucosa gastrintestinal está em um constante processo de descamação e regeneração. O aumento dos fatores agressivos ou a diminuição dos defensivos e de repara-

ção criam condições para a lesão da mucosa. Se persistirem as condições adversas, a lesão poderá ultrapassar a *muscularis mucosae* e originar a úlcera. A Figura 6 resume os fatores agressivos, defensivos e de reparação da mucosa.

Serão abordados inicialmente os fatores agressivos, representados pela secreção do HCl, da gastrina e da pepsina.

Hipersecreção de ácido, gastrina e pepsina

Em geral, a produção de ácido está aumentada na úlcera duodenal, sendo normal ou baixa na úlcera gástrica[13]. A secreção basal de HCl é duas a três vezes maior nos ulcerosos duodenais, observando-se um intrigante imbricamento dos valores pós-estímulo máximo. No entanto, 20 a 30% da população de ulcerosos duodenais apresenta, após estímulo máximo, uma produção de HCl acima do limite superior ao normal. O aumento da secreção ácida pode ser explicado pelas seguintes observações:

- Aumento da população parietal: calcula-se serem necessárias 20 milhões de células parietais para produzir 1 mEq de HCl/h sob condições de estímulo máximo. Na úlcera duodenal, a população de células parietais gira em torno de 1 bilhão.
- Maior sensibilidade da célula parietal: a sensibilidade da célula parietal à gastrina é três vezes maior na úlcera duodenal. A histamina, gastrina e acetilcolina são os primeiros mensageiros químicos que ativam a célula parietal. A histamina é produzida nas células enterocromafin símile (ECL = *enterocromaphin cell like*), a gastrina nas células G e a acetilcolina pelo nervo vago. Unindo-se aos seus receptores específicos na membrana da célula parietal, elas ativam o segundo mensageiro (AMP-cíclico ou canais de cálcio) e ampliam o estímulo inicial, o que culmina com a produção da ATPase K^+ ativada no canalículo secretor, a via final para a produção do HCl (Figura 7).
- Sensibilidade menor da célula G aos mecanismos inibitórios: as células G localizam-se na região antral junto às células D, responsáveis pela produção de somatostatina. Proteínas semidigeridas, Ca^{++}, aminoácidos, histamina e acetilcolina estimulam a célula G. A gastrina atinge o seu receptor na célula parietal por via sanguínea, induzindo-a a produzir HCl. A consequente queda no pH intraluminal funciona como um freio para a célula G. É um verdadeiro mecanismo de autorregulação. O mecanismo H^+ dependente da atividade da célula G é, na realidade, somatostatina-dependente.

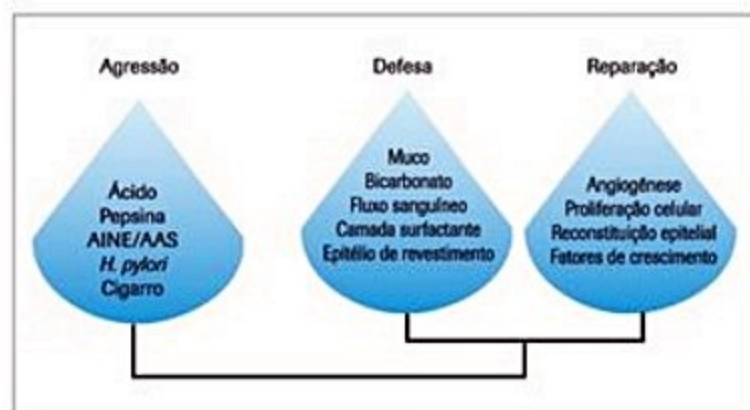



Figura 6. O aumento dos fatores agressivos e a diminuição dos defensivos e de reparação criam condições para a lesão da mucosa.

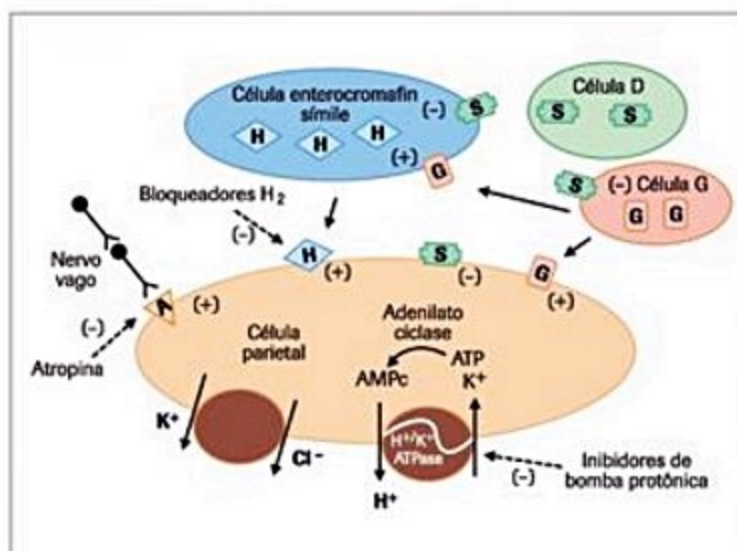



Figura 7. Fatores que influenciam a secreção ácida pela célula parietal gástrica. A: acetilcolina; H: histamina; G: gastrina; S: somatostatina; (+): estímulo; (–): inibição/bloqueio.
Fonte: adaptada de Wolfe e Sachs[15].

Esse mecanismo inibitório ocorre também em relação à própria célula parietal. A proximidade da célula D com as células G (no antro) e parietal (na mucosa oxíntica) facilita a ação da somatostatina, que se difunde e ocupa o seu receptor nas respectivas células (via parácrina), onde exerce sua ação inibitória. No ulceroso duodenal, a célula G é menos sensível ao freio da somatostatina.

Na úlcera duodenal, ante um estímulo fisiológico, observa-se produção mais prolongada de HCl e esvaziamento gástrico mais rápido. Portanto, mais ácido é produzido por mais tempo e ofertado mais rapidamente ao bulbo duodenal. Consequentemente, o bulbo é banhado por secreção de baixo pH, por um tempo maior. Uma das consequências dessa situação é a maior frequência de metaplasia gástrica presente no bulbo duodenal, local onde a lesão se instala, originando a úlcera. As áreas metaplásicas são colonizadas pelo *H. pylori*, que estabelece a inflamação, tornando-as, assim, mais passíveis de serem agredidas pelo fator acidopéptico.

Outra variável importante é representada pelo sexo e grupo étnico estudado. De modo geral, as mulheres secretam menos ácido, tanto em condições basais como perante um estímulo. Numa mesma população, a produção de ácido é também variável, independentemente do sexo. O fator genético é, muito provavelmente, importante para determinar o fenótipo secretório de determinada população, o que é traduzido não só pela população de células parietais, mas também pelo próprio limiar de sensibilidade das células envolvidas no processo secretório gástrico. Nos indivíduos geneticamente predispostos, os fatores ambientais desempenham seguramente um papel importante na eclosão da úlcera. Entre eles, a infecção pelo *H. pylori* é crucial[16]. Isso explicaria por que a úlcera ocorre em indivíduos que secretam ácido em níveis pró-

ximos dos normais e por que hipersecretores podem não apresentar úlcera.

Fatores ambientais e secreção gástrica

A secreção de ácido de um indivíduo varia e depende de vários fatores ambientais. A alimentação, o uso de determinados medicamentos, o hábito de fumar e o estado emocional influenciam a produção de ácido nas 24 horas. Seguramente, como apontado anteriormente, o fator ambiental de maior repercussão no perfil secretório é o *H. pylori*, bactéria espiralada descrita por Warren e Marshall em duas cartas separadas encaminhadas ao *Lancet*[16,17]. Foi no dia 14 de abril de 1982, após o prolongado período de cinco dias do feriado da Páscoa, que a 35ª placa de cultura da bactéria (denominada *Campylobacter pyloridis*) demonstrou, para alegria geral dos pesquisadores de Perth, a presença de colônias transparentes de 1 mm. Em junho de 1984, Marshall e Warren publicavam os resultados do sucesso da cultura da bactéria[16], o que representou uma mudança radical nos conceitos sobre etiopatogenia da úlcera péptica, por décadas considerados intocáveis pela elite dos pesquisadores, gastroenterologistas e fisiologistas. O papel do *H. pylori* na etiopatogenia da doença ulcerosa será discutido a seguir. A flutuação dos níveis de acidez durante o dia, com limiares variáveis de tempos em tempos, daria condições de maior ou menor agressão para a mucosa, explicando as fases de atividade e acalmia da úlcera. De fato, verificam-se, nas fases de acalmia, níveis de acidez inferiores aos observados nas fases de atividade ulcerosa.

Pepsinogênio

A úlcera é uma afecção multifatorial. O pepsinogênio, precursor da pepsina, encontra-se elevado na maioria dos ulcerosos. As frações 1 e 3 do pepsinogênio I, as de maior atividade proteolítica, estão presentes em porcentagem maior nos ulcerosos. Portanto, os ulcerosos duodenais apresentam um aumento do pepsinogênio total. Além disso, destaca-se o fato de a atividade proteolítica dessa enzima ser maior nos ulcerosos.

Outros fatores

Além das alterações na produção de HCl e pepsinogênio, deve ser lembrada a equação agressão/defesa. A diminuição da capacidade de defesa da mucosa é importante, pois isso torna-a mais vulnerável aos elementos agressivos. A inflamação da mucosa e a diminuição de peptídeos envolvidos no estímulo dos elementos que a mantêm íntegra favorecem a lesão. O *H. pylori* atua em ambos os lados dessa equação, pois ela diminui a disponibilidade endógena de prostaglandinas (PG) e do fator de crescimento epitelial (*epithelial growth factor* – EGF), debilita a mucosa e aumenta a produção dos fatores agressivos. As PG são responsáveis por estimular a produção de muco e de bicarbonato pelas células epiteliais; elas também influenciam a hidrofobicidade do muco adjacente à superfície epitelial, o fluxo sanguíneo da mucosa e a capacidade de replicação do epitélio. A diminuição das PG resulta em sério comprometimento dos mecanismos de defesa da mucosa. O EGF é elemento essencial na reparação da mucosa, por isso o comprometimento de sua produção significa comprometimento da capacidade regenerativa da superfície epitelial. A diminuição da concentração do EGF foi observada em pacientes com úlcera gástrica e duodenal.

Em suma, a integridade da mucosa ante um ambiente intraluminal extremamente hostil depende de um mecanismo complexo, no qual os elementos responsáveis pela defesa da mucosa devem estar aptos a exercer proteção eficaz contra os fatores agressivos (Figura 8).

Helicobacter pylori e úlcera péptica

Existem evidências incontestáveis de que o *H. pylori* é importante na gênese da úlcera, quer em razão da inflamação da mucosa resultante de sua presença, quer por alterar os mecanismos que regulam a produção de ácido. Cerca de 90 a 95% dos ulcerosos duodenais encontram-se infectados pela bactéria[18].

Alguns pesquisadores[19] acreditam não ser o fator ácido o mais importante, mas sim a bactéria em si. As citoquinas inflamatórias, a própria resposta imunológica do hospedeiro, seriam os moduladores da agressão que determinaria o tipo de doença (ou não) que o hospedeiro infectado apresentaria[19,20]. A variedade da cepa infectante seria primordial na cascata de eventos que culminaria, eventualmente, na úlcera. Sugeriu-se, inclusive, que o aforisma de Schwartz "*No acid no ulcer*" fosse substituído por "*No Helicobacter, no ulcer*".

Nos pacientes com úlcera duodenal, a inflamação em geral se restringe ao antro gástrico. A região do corpo é poupada e, quando muito, é sede de discreta inflamação. A produção de gastrina está aumentada em consequência da presença da bactéria e do próprio processo inflamatório antral. Como a mucosa do corpo mantém-se normal, ocorre maior produção de ácido, que é ofertado em maior quantidade ao bulbo e cujo resultado é a úlcera[20].

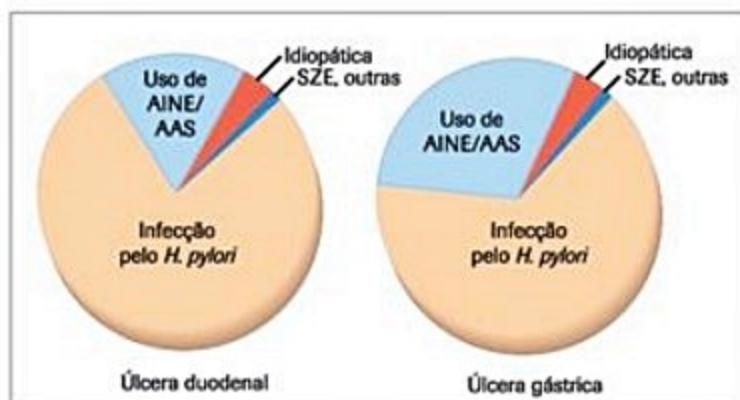



Figura 8. Condições associadas à doença ulcerosa péptica. Valores proporcionais referentes a estudos em países ocidentais, que podem variar entre diferentes populações, idades e níveis socioeconômicos. É importante destacar a frequente coexistência das duas principais etiologias, infecção pelo *H. pylori* e uso de AINE/AAS[13]. AINE: anti-inflamatórios não esteroide; AAS: ácido acetilsalicílico; SZE: síndrome de Zolinger-Ellison.

A hipergastrinemia secundária ao *H. pylori* foi demonstrada em diferentes estudos[20]. Nos ulcerosos infectados, observa-se aumento da gastrinemia basal e da produção basal de ácido. Uma vez erradicada a bactéria, os níveis de gastrina e de secreção ácida retornam aos valores normais.

A resposta exagerada da gastrina resulta da menor produção de somatostatina, hormônio que inibe a célula G. A razão da diminuição da concentração da somatostatina na mucosa e de seu RNA-mensageiro em ulcerosos infectados não está esclarecida, mas ela é certamente consequente à presença da bactéria, pois normaliza-se com a sua erradicação. Citoquinas localmente produzidas e elevação do pH consequente à produção de amônia pela bactéria são mecanismos lembrados como responsáveis pela diminuição da concentração da somatostatina[20].

O principal mediador da secreção ácida estimulada por alimentos é a gastrina, portanto distúrbios da secreção ácida relacionados à hipergastrinemia tendem à exacerbação com a ingestão de alimentos. O peptídeo liberador da gastrina (*gastrin releasing peptide* – GRP), um neuropeptídeo presente nos nervos do trato gastrintestinal, especialmente no antro gástrico, é liberado na presença de alimentos no estômago e estimula a secreção de gastrina pelas células G. Atualmente, o GRP é o melhor método disponível para simular a secreção ácida estimulada pela alimentação. Após infusões endovenosas de GRP, pacientes *H. pylori* positivos apresentam níveis de gastrina e secreção ácida três vezes maior que os encontrados em voluntários negativos submetidos ao mesmo estímulo. Entre os pacientes *H. pylori* positivos, aqueles ulcerosos produzem duas vezes mais ácido para os mesmos níveis de gastrinemia. Tais achados podem estar relacionados à hipergastrinemia prolongada e ao maior número de células parietais, bem como à redução de mecanismos inibitórios da secreção gástrica, associados ou não a características genéticas do indivíduo.

Além do distúrbio na secreção, a própria ação lesiva da bactéria é lembrada como importante na etiologia da úlcera. Sabe-se que pacientes predestinados a desenvolver úlcera estão em geral infectados por cepas *cag*-A (*cytotoxin-associated gene*) positivas, que são também, em geral, *vac*-A (*vacuolating cytotoxin A*) positivas. A proteína *cag*-A é um marcador de uma ilha de patogenicidade que envolve outras citoquinas importantes para determinar a virulência da bactéria. Observações recentes mostram um padrão constante, ligando as cepas *cag*-A positivas com maior produção de gastrina (e de ácido) pós-estímulo[20].

Em recente trabalho realizado, a comparação entre pacientes ulcerosos e dispépticos não ulcerosos demonstrou que a positividade para proteínas da ilha de patogenicidade *cag* (*cag*-T, *cag*-M, *cag*-A) representa importante preditor do risco de desenvolver úlcera péptica no Brasil. Em países com elevada prevalência da infecção pelo *H. pylori* na população geral, como o Brasil (70 a 80%), esse dado poderá ser uma ferramenta de extrema importância num futuro próximo para a tomada de decisões quanto à erradicação da bactéria em pacientes dispépticos não ulcerosos[21].

Úlcera gástrica

A infecção pelo *H. pylori* é observada em 60 a 70% dos pacientes com úlcera gástrica. Esse percentual é provavelmente menor nos dias de hoje, já que uma proporção apreciável de úlceras gástricas está relacionada com AINE. Na maioria das úlceras gástricas, observa-se uma pangastrite com diminuição da massa funcional de células parietais[20]. Assim, mesmo na presença de hipergastrinemia, não há hipersecreção ácida. O mecanismo envolvido na gênese da úlcera está relacionado com a fragilidade da mucosa, provavelmente decorrente do processo inflamatório e do comprometimento dos mecanismos de defesa representados por camada mucobicarbonato, capacidade surfactante do muco (menor hidrofobicidade), alterações da microcirculação (diminuição da vitalidade da mucosa) e menor capacidade de regeneração da mucosa. Ressalte-se que o *H. pylori* altera a qualidade do muco gástrico.

A úlcera é uma doença péptica ou infecciosa?

Acredita-se que os defensores da teoria infecciosa encontrarão uma série de argumentos a seu favor. As alterações da regulação da secreção, a virulência da bactéria e a normalização da alteração fisiológica que se segue à erradicação do *H. pylori* por si sós são bastante convincentes. A eles se soma a demonstração inquestionável de que a erradicação da bactéria resulta, na maioria dos ulcerosos, na cura da doença. Nos indivíduos em que se erradica a bactéria, a recidiva em geral ocorre quando se observa reinfecção ou recrudescência, ou em decorrência de AINE (incluindo-se o AAS).

Sabe-se, no entanto, que o uso de antissecretores relativamente pouco potentes, como a cimetidina, ou mesmo antiácidos é eficaz em promover a cicatrização da úlcera, mostrando a importância do HCl na doença. É sabido também que, felizmente, a imensa maioria dos indivíduos infectados nunca apresentará úlcera. A ausência de ácido é praticamente incompatível com a presença de úlcera. Essas observações são bastante sugestivas de que a simples presença da bactéria não é suficiente para provocar a úlcera.

A Figura 9 demonstra uma cascata de eventos, unindo a teoria cloridropéptica à infecciosa, uma hipótese bastante simpática, para explicar a etiologia das úlceras duodenais relacionadas ao *H. pylori*.

Com a erradicação do *H. pylori*, a úlcera deve ser considerada uma doença em extinção?

Tem-se observado um número maior de úlceras *H. pylori* negativas (Figura 10). Essas úlceras estão relacionadas com situações relativamente raras, como gastrinoma, doença de Crohn e uso de AINE/AAS, ou são constatadas em pacientes que apresentam resposta secretória exagerada aos estímulos fisiológicos. É evidente que, com o aumento crescente de pacientes submetidos ao trata-

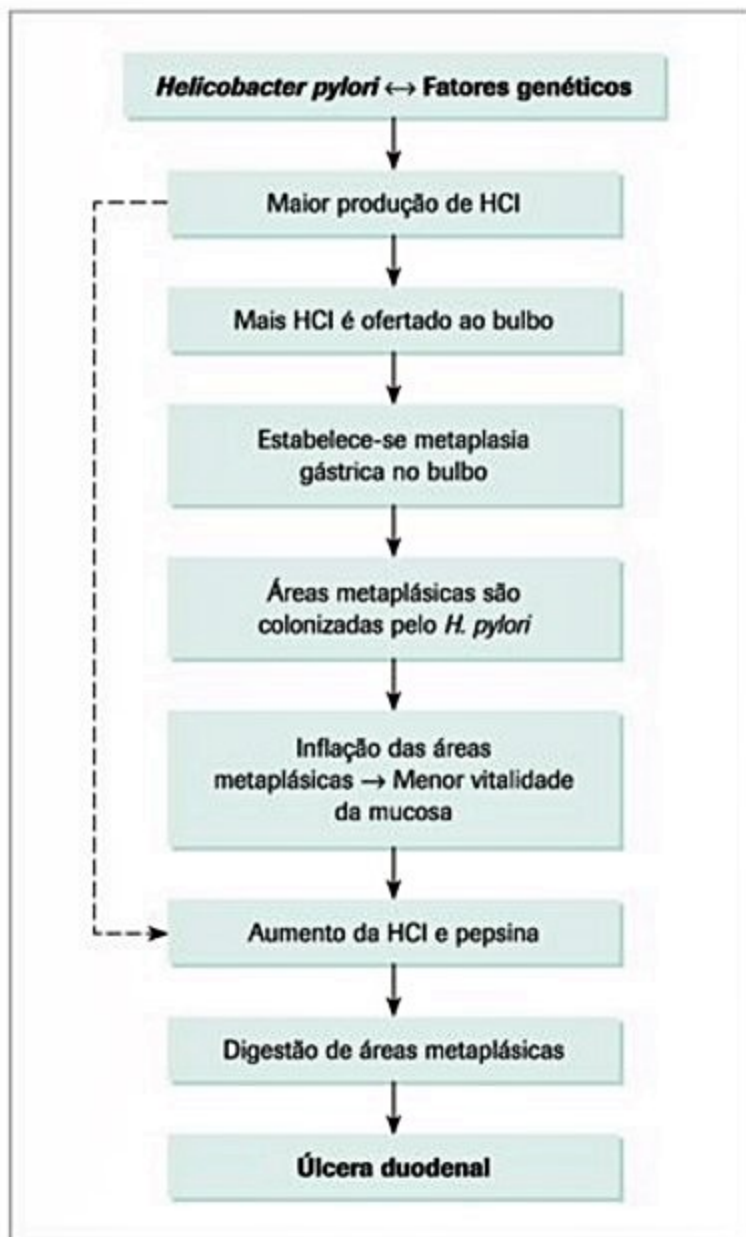



Figura 9. Teoria cloridropéptica + infecciosa.

Figura 10. Estudo radiológico contrastado. A: Lesão ulcerada gástrica (seta), evidenciada por pequena coleção de ar e bário, na grande curvatura, com extensão além da parede do estômago. B: Lesão ulcerada duodenal (seta), rasa, com pregas radiadas e deformidade do bulbo.

mento de erradicação, a tendência é aumentar o porcentual das úlceras *H. pylori* negativas. A verdade é que cada vez mais se observam menos pacientes ulcerosos, e torna-se mais rara a cirurgia para a úlcera. Tudo indica que, com o advento de AINE menos agressivos para a mucosa gastroduodenal (inibidores da COX-2), as úlceras tornar-se-ão ainda menos frequentes.

As diferentes etiologias das úlceras gastroduodenais estão resumidas no Quadro 2.

Quadro clínico

O conceito tradicional do padrão doloroso do paciente ulceroso baseia-se na assertiva de que a acidez gástrica, em contato com nociceptores expostos pela lesão péptica, produz dor e sua neutralização a alivia. Contudo, esse conceito simplista não explica, por exemplo, por que muitos pacientes são assintomáticos na vigência de úlceras ativas e outros persistem com dor do tipo ulcerosa após a cicatrização da úlcera.

O padrão típico da dor abdominal na doença ulcerosa péptica caracteriza-se pela dor epigástrica, em queimação, que na úlcera duodenal ocorre num período que varia de duas a três horas após as refeições e é aliviada com nova ingestão alimentar ou com o uso de antiácidos. A dor de ocorrência noturna, que desperta o paciente durante a noite, é relatada por até dois terços dos pacientes com úlcera duodenal. Muitos deles podem referir hiperfagia e ganho ponderal, decorrentes do alívio da dor com o uso de alimentos. Outros podem descrever dor de caráter periódico, com duração de vários dias ou semanas,

Quadro 2. Etiologia das úlceras gastroduodenais

Causas comuns
Infecção pelo *H. pylori*
Uso de anti-inflamatórios
Causas infrequentes
Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinoma)
Mastocitose sistêmica
Hiperpatireoidismo
Doenças granulomatosas (doença de Crohn, sarcoidose)
Neoplasias (carcinoma, linfoma, leiomioma, leiomiossarcoma)
Infecções (tuberculose, sífilis, herpes simples, citomegalovírus)
Tecido pancreático ectópico
Idiopática

desaparecendo a seguir por semanas ou meses, para reaparecer meses ou anos depois.

Nos pacientes com úlcera gástrica, a dor epigástrica pode ser indistinguível da dor provocada pela úlcera duodenal. Entretanto, a dor dos ulcerosos gástricos pode não apresentar melhora com a alimentação ou com o uso de antiácidos. De fato, a epigastralgia pode até ser precipitada pelas refeições e, se associada ao retardo no esvaziamento gástrico e à anorexia, justificar a perda de peso presente em mais de 50% dos pacientes. Vale lembrar que o despertar noturno provocado pela dor também pode ocorrer em até um terço dos casos.

Muitos pacientes que procuram os hospitais para o tratamento das complicações da doença, como hemorragias ou perfurações, nunca apresentaram sintomatologia prévia. Curiosamente, em 10% dos ulcerosos a hemorragia é a primeira manifestação da doença, e em um terço dos pacientes com úlcera perfurada o episódio perfurativo constitui o primeiro sintoma da doença.

Na dependência das complicações desenvolvidas, os pacientes com doença ulcerosa péptica complicada podem apresentar-se com melena, hematêmese, perda de sangue oculto nas fezes, náuseas, vômitos, distensão abdominal, sinais de peritonismo ou instabilidade hemodinâmica (Quadro 3).

Não há, entretanto, sensibilidade ou especificidade suficientes na anamnese ou no exame físico para a confirmação diagnóstica da doença ulcerosa péptica. Neoplasias, pancreatites, colecistites, doença de Crohn e insuficiência vascular mesentérica são exemplos de doenças que podem apresentar sintomatologia semelhante à úlcera péptica. Dessa maneira, a confirmação diagnóstica deve ser realizada por meio de exames específicos abordados a seguir[13].

Diagnóstico e exames complementares

A endoscopia digestiva alta continua sendo o exame de eleição para o diagnóstico das lesões ulcerosas. É um método eficiente, sensível, específico, seguro, que, em mãos experientes, fornece excelentes subsídios para o manejo do paciente. Tem contra si o fato de ser um exame invasivo e de alto custo, mas é compensado pela sua confiabilidade e pelos excelentes resultados que proporciona. Ela não só estabelece o diagnóstico da úlcera, mas também determina a sua natureza e etiologia. A retirada de fragmentos de biópsias nos bordos das lesões para exame histológico e do antro e/ou corpo para a pesquisa do *H. pylori* influencia decisivamente no manejo clínico do paciente.

Quadro 3. Quadro clínico da doença ulcerosa péptica

Não complicada
Dor epigástrica em queimação
▪ Úlcera duodenal
Melhora clara com as refeições e o uso de antiácidos
Hiperfagia e ganho ponderal
Despertar noturno pela dor é frequente
Pode apresentar caráter periódico
▪ Úlcera gástrica
Pequena melhora ou piora com as refeições
Menos responsiva a antiácidos
Anorexia e perda ponderal
Despertar noturno pela dor pode ocorrer
Complicada (hemorragia, perfuração, obstrução)
Melena
Hematêmese
Náuseas e vômitos
Distensão abdominal
Sinais de peritonismo
Instabilidade hemodinâmica

Com os videoendoscópios modernos, não existe área cega no estômago. Eles permitem a visão do exame por mais de um observador, o armazenamento de imagens em fitas magnéticas ou sua digitalização para reavaliação posterior e, ainda, a avaliação pelo médico assistente das lesões descritas no laudo pelo endoscopista, por meio da alta qualidade da sua documentação fotográfica ("Uma boa imagem vale mais do que mil palavras").

Outro método útil para o diagnóstico da doença ulcerosa, porém menos preciso e com o advento da endoscopia digestiva pouco utilizado, é o exame radiológico contrastado (Figura 10). Tem como desvantagem a necessidade da realização de exames endoscópicos complementares para confirmação diagnóstica por meio de biópsias das lesões suspeitas. Assim, fica indicado apenas em situações em que o exame endoscópico não está disponível.

Diagnóstico endoscópico da lesão ulcerosa e sua natureza

Úlceras pépticas são soluções de continuidade da mucosa gastrintestinal que se estendem através da *muscularis mucosae* e atingem a submucosa e a própria *muscularis* (Figura 11). Na maioria das vezes são únicas, mas podem ser múltiplas, o que justifica sempre uma observação completa de todo o estômago e duodeno.

O diagnóstico endoscópico e a diferenciação com lesões neoplásicas ulceradas baseiam-se na observação cuidadosa da base, borda e mucosa que circunda a lesão, complementada, quando indicado, com a retirada de fragmentos de biópsia da sua borda.

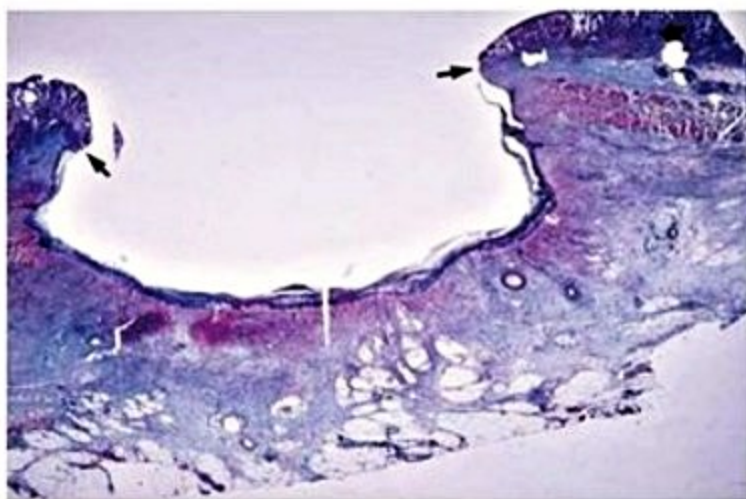



Figura 11. Estudo histopatológico da úlcera gástrica: extensão através da *muscularis mucosae* (setas).

Figura 12. Ciclo vital das úlceras pépticas (Sakita, 1971[22]).

O aspecto endoscópico da úlcera depende do momento em que é observada, isto é, da fase em que se encontra, de acordo com o ciclo vital descrito por Sakita em 1971[22].

Esse ciclo é dividido em três fases: uma inicial, denominada ativa (A – *active*), seguida de uma intermediária em que a úlcera se encontra em processo de cicatrização (H – *healing*) e uma fase em que, finalmente, a úlcera se apresenta cicatrizada (S – *scar*). Todos esses estágios, de acordo com suas características, são subdivididos em duas outras fases (1 e 2) e estão resumidos no Quadro 4 e nas Figuras 12 a 14.

Ao se completar o processo de cicatrização da úlcera duodenal o bulbo pode ter sua arquitetura deformada pelo aparecimento de traves de fibrose que, caracteristicamente, convergem para o local da lesão, podendo ou não diminuir a sua luz por retração e formar entre elas recessos que lembram divertículos, sendo, por essa razão, denominados pseudodivertículos.

A principal finalidade do exame endoscópico da úlcera gástrica é a diferenciação entre lesões ulceradas be-

Quadro 4. Classificação das úlceras pépticas (Sakita, 1971[22])

A1	Base recoberta por fibrina espessa, com restos necróticos ou depósito de hematina. Bordas bem definidas, a pique, escavadas, edemaciadas, com hiperemia; geralmente não há convergência de pregas para a lesão
A2	Base limpa e clara, recoberta por fibrina; bordas bem definidas, regulares, sem edema; halo de hiperemia em torno. Pode apresentar convergência de pregas
H1	Superficial; fina camada de fibrina na base; hiperemia; nítida convergência de pregas
H2	Semelhante à fase anterior, com camada de fibrina mais tênue no centro da área deprimida
S1	"Cicatriz vermelha" – nítida convergência de pregas em tecido deprimido, hiperemiado, sem depósito de fibrina
S2	"Cicatriz branca" – área ou linha esbranquiçada recoberta por mucosa; convergência de pregas; ausência de hiperemia

Figura 13. Visão endoscópica de úlcera gástrica, pré-pilórica, plana, de fundo claro, com bordas planas e hiperemiadas, apresentando convergência de pregas edemaciadas e congestas (atividade).

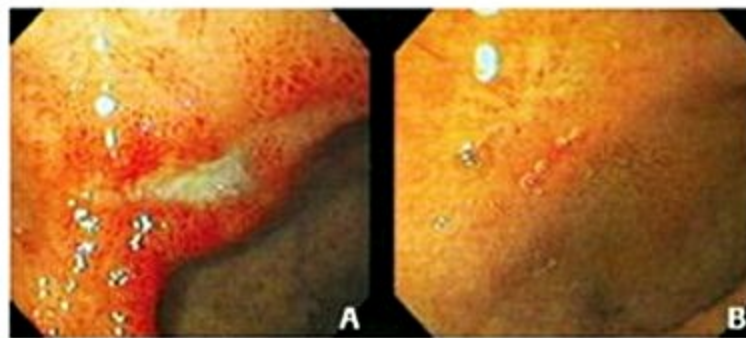



Figura 14. Aspecto endoscópico de úlcera duodenal antes e após o tratamento. A: Úlcera ativa em parede superior do bulbo duodenal. B: "Cicatriz branca" oito semanas após erradicação do *H. pylori*.

nignas e malignas, uma vez que estas podem mimetizar benignidade ao exame macroscópico em 20% dos casos, principalmente os pequenos carcinomas avançados, tipo Borrmann II e o tipo III do câncer gástrico incipiente. Justifica-se, então, a obrigatoriedade de realizar biópsias das bordas de toda lesão ulcerada gástrica e a retirada de múltiplos fragmentos para exame histológico[13].

Deve-se sempre repetir a endoscopia das lesões gástricas seis semanas após o início do tratamento para avaliar a sua cicatrização e tomar decisões terapêuticas, uma vez que, apesar das biópsias múltiplas, em alguns casos uma neoplasia gástrica pode não ser diagnosticada. Durante esse exame, a lesão deve ser minuciosamente investigada, principalmente o modo de terminação das pregas. Devem-se ainda realizar novas biópsias se houver ulceração, depressão hiperêmica ou mesmo cicatriz, pois algumas lesões malignas podem cicatrizar com a utilização de antissecretores de última geração. Se o estudo histológico for negativo para malignidade e houver redução significativa do tamanho da úlcera, isto é, acima de 50% do tamanho inicial, o prazo de tratamento com a mesma droga poderá ser prolongado, seguindo-se nova avaliação ao final deste. Se a redução não for significativa, isto é, menor que 50% do tamanho inicial, outros tipos de tratamentos deverão ser instituídos por mais 45 dias, repetindo-se todo o procedimento anterior ao final do tratamento utilizado, sendo a cirurgia uma conduta a ser considerada. Com as opções terapêuticas atualmente disponíveis, a indicação cirúrgica tornou-se bem menos frequente.

Diagnóstico dos fatores etiológicos

Helicobacter pylori

Os testes para diagnosticar infecção pelo *H. pylori* são importantes em pacientes com doença ulcerosa péptica. Exames negativos mudam a estratégia diagnóstica para outras causas de úlcera (uso de AINE, gastrinoma), dispensando a terapêutica antibiótica. É necessário lembrar, porém, que podem ocorrer resultados falso-negativos em pacientes que receberam tratamento com inibidores da bomba de prótons, bismuto ou antibióticos, os quais podem suprimir temporariamente o *H. pylori*[23].

Os métodos para diagnóstico do *H. pylori* podem ser divididos em invasivos e não invasivos. Suas características e aplicabilidade clínica estão resumidas na Tabela 1.

Os métodos invasivos são aqueles que necessitam de endoscopia acompanhada de biópsia gástrica, sendo recomendada pelo menos uma amostra do antro e outra do corpo para análise do teste da urease e/ou análise histológica seguindo o sistema Sydney atualizado. Os testes invasivos podem chegar a uma sensibilidade e especificidade acima de 95%[24].

Os métodos não invasivos, que não necessitam de endoscopia, são três: teste sorológico, teste respiratório de atividade da urease que utiliza a ureia com carbono marcado e pesquisa do antígeno fecal.

O teste sorológico tem papel importante nos estudos epidemiológicos[24] e pode ser realizado em laboratórios de referência ou por meio de um teste rápido desenvolvido para o consultório[18]. Geralmente, a IgG está aumentada em pessoas contaminadas pelo microrganismo. Como se trata de uma infecção crônica e que não melhora espontaneamente, o achado de IgG elevada não significa infecção ativa, uma vez que os níveis de anticorpos decrescem vagarosamente após a erradicação da infecção[19,23]. Não deve ser utilizado, então, nos casos em que há necessidade de controle imediato de tratamento, embora uma queda acentuada dos níveis de anticorpos observada seis a doze meses após o tratamento antimicrobiano signifique sucesso na erradicação[23].

Um teste respiratório com ureia marcada cujo resultado é positivo, ao contrário do teste sorológico, sempre significa infecção atual[23], e tem sensibilidade e especificidade acima de 95%[24]. Ele pode indicar a cura do *H. pylori* quatro a oito semanas após a terapia antibiótica, período em que os testes com anticorpos ainda são positivos. Nesse teste o paciente ingere ureia marcada com carbono 14 (radioativo) ou carbono 13 (não radioativo). Este último, por não ser radiativo, é seguro e pode ser utilizado em mu-

Tabela 1. Diagnóstico de infecção pelo *H. pylori*[18]

Método diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade	Utilidade	Comentários
Invasivos (endoscópicos) Histologia	90 a 95%	90 a 95%	Teste padrão de referência para diagnóstico na rotina hospitalar	É necessário patologista experiente; dados adicionais sobre atrofia e inflamação
Cultura	80 a 90%	> 95%	Padrão-ouro alternativo	Permite testes de sensibilidade
Urease	90%	90%	Rápido, boa relação custo-benefício	Exige teste adicional para confirmação da infecção
Não invasivos (não endoscópicos): Teste respiratório com ureia marcada	> 95%	> 95%	Padrão-ouro alternativo	Muito útil para controle da erradicação; pouco disponível
Pesquisa do antígeno fecal	> 90%	> 90%	Ainda pouco utilizado	Não confiável para controle de erradicação
Sorologia	80 a 90%	80 a 90%	Mais utilizado em estudos epidemiológicos	Pouca utilidade na prática clínica

lheres grávidas, em crianças e também para transporte de um local para outro (análise laboratorial em outra localidade). Se o organismo estiver presente, ele transforma a ureia em amônia e dióxido de carbono marcado. Este pode ser detectado e quantificado no ar expirado 30 minutos mais tarde em um balão de coleta[24].

A pesquisa do antígeno fecal é um método que identifica, por reação imunoenzimática, antígenos do *H. pylori* nas fezes dos pacientes. É bastante conveniente para pesquisa da bactéria em população pediátrica, porém tem menor aceitabilidade entre os adultos e relativo alto custo no Brasil.

Os testes não invasivos também podem ser utilizados para confirmar a negatividade ao *H. pylori* ao teste da urease em pacientes ulcerosos, nos quais não foram obtidos fragmentos de biópsia para estudo histológico[24].

A utilidade em realizar exames para confirmar a erradicação do *H. pylori* tem sido amplamente discutida. Como a maioria (80 a 90%) dos pacientes tratados é curada pelo tratamento antimicrobiano, parece sensato esperar por uma recidiva sintomática da doença ulcerosa antes de verificar o seu resultado. No entanto, na prática clínica diária, os excelentes resultados obtidos em trabalhos científicos bem conduzidos nem sempre são observados, especialmente nos locais onde a resistência é alta ao metronidazol. Nesse caso, é provável que 30 a 50% dos pacientes não erradiquem o microrganismo. Um importante porcentual de pacientes no qual o teste é realizado pode, então, beneficiar-se de uma alteração de conduta. Existem também pacientes que, com razão, querem saber se o micróbio foi realmente erradicado, já que a sua confirmação permitirá ao clínico prognosticar a possibilidade de a doença ulcerosa não mais recidivar. Em algumas condições, a verificação é obrigatória ou está, pelo menos, fortemente indicada. São elas: doença ulcerosa péptica complicada (hemorragia, perfuração ou obstrução), úlcera recorrente e úlcera refratária[23].

Após o tratamento com antibióticos, há maior probabilidade de testes diagnósticos com resultados falso-negativos ou equivocados, principalmente se realizados antes de quatro semanas após o término do tratamento, em que o organismo pode estar suprimido, mas não erradicado. Esse número diminui se os exames forem realizados um pouco mais tarde (de 6 a 8 semanas). No Brasil, o 3º Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* recomenda realizar o teste respiratório no mínimo 4 semanas após o final do tratamento.

Ao se indicar um teste de controle, deve-se considerar sempre a sua sensibilidade, segurança e conveniência para o paciente, se é de fácil realização e a relação custo-benefício. O 3º Consenso Brasileiro sobre *H. pylori* recomenda que o controle de erradicação seja sempre feito nos pacientes com úlcera gastroduodenal, linfoma MALT, câncer gástrico precoce ressecado e em pacientes com sintomas persistentes[24].

Tanto o teste respiratório como a pesquisa do antígeno fecal têm sido recomendados como os mais indicados para verificar a eficácia do tratamento de erradicação do *H. pylori* após o tratamento. Nos casos em que se realiza exame endoscópico para controle de cicatrização da úlcera (úlcera gástrica principalmente), torna-se lógica a realização de testes baseados na retirada de fragmentos de biópsia. Nessas ocasiões, os resultados falso-negativos podem ser reduzidos por meio da retirada de múltiplos fragmentos de antro e corpo e com a utilização de mais de um teste. A combinação de ao menos dois testes é recomendável (histologia, teste da urease e cultura)[24].

Medicamentos anti-inflamatórios (AINE)

Deve-se pesquisar, durante a anamnese, o uso de medicamentos anti-inflamatórios, particularmente em pacientes idosos, entre os quais há maior consumo pela incidência aumentada de doenças osteomusculares. Os cardíacos também devem ser pesquisados, pois nesse grupo é frequente a ingestão regular de doses baixas de aspirina como profilaxia de fenômenos cardiovasculares. As úlceras gastroduodenais constituem a grande complicação do uso de AINE (de 10 a 30%). O risco relativo da úlcera depende basicamente dos seguintes fatores: tipo do AINE, associação com outros AINE ou corticosteroides, tempo de administração, idade do paciente, história prévia de úlcera e uso concomitante de anticoagulante.

Quando uma úlcera gástrica for resistente ao tratamento instituído e existir grande suspeita de ingestão de AINE não confessada pelo paciente, o nível sérico dos salicilatos ou a atividade da cicloxigenase das plaquetas, se disponível, poderá ser solicitado.

Gastrinoma

O teste mais sensível e específico para diagnosticar gastrinoma é a demonstração de gastrina sérica elevada[24]. No entanto, elevações importantes também se observam nos estados hipossecretores de ácido do estômago ou acloridria, como ocorre na anemia perniciosa. Então, ao ser demonstrada uma hipergastrinemia, torna-se necessária a realização do teste de secreção gástrica. Para aqueles pacientes que apresentam quadro clínico compatível (múltiplas úlceras gastroduodenais, refratárias, recorrentes ou localizadas em segunda porção duodenal e não associadas a *H. pylori* ou AINE), aumento da concentração sérica de gastrina em jejum acima de 1.000 pg/mL e hipersecreção gástrica de ácido, estabelece-se o diagnóstico de gastrinoma sem a necessidade de outros exames. Também os casos que apresentam acloridria ou hipocloridria não justificam nenhuma outra investigação para gastrinoma. Entretanto, pacientes que apresentam quadro clínico compatível e discreta elevação da gastrina sérica necessitam realizar testes provocativos com a finalidade de estabelecer ou excluir o diagnóstico de gastrinoma. Destes, o de maior valor é o teste da secretina. Em indivíduos normais ou com úlcera péptica duodenal, a injeção endovenosa de secretina provoca ou não um aumento discreto da gastrina sérica. Ao contrário, pacientes com gastrinoma apresentam aumentos acentuados das concentrações séricas desse hormônio.

Uma vez diagnosticado, torna-se obrigatório localizar o tumor, o que é muitas vezes impossível, mas que tem

a finalidade de instituir a terapia (ressecção sempre que possível). Esses estudos devem ser realizados em centros especializados e incluem ultrassonografia endoscópica, cintilografia dos receptores da somatostatina, tomografia computadorizada, imagem por ressonância magnética, ultrassonografia abdominal e arteriografia seletiva[25].

Tratamento

O tratamento da úlcera péptica, seja ela gástrica seja duodenal, tem como finalidade o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões e a prevenção das recidivas e complicações.

Os medicamentos que promovem a cicatrização da úlcera agem por dois mecanismos: fortalecem os componentes que mantêm a integridade da mucosa gastroduodenal (pró-secretores) e diminuem a ação cloridropéptica (antissecretores).

Atualmente, quando se fala em tratamento de úlcera péptica, não se pode deixar de enfatizar a importância do *H. pylori*, que revolucionou o conceito da doença por meio da demonstração de que, uma vez erradicado esse microrganismo, a possibilidade de recidiva da lesão ulcerosa é mínima; o avanço no conhecimento da fisiopatologia levou a um resultado que há bem pouco tempo era impensável, ou seja, a cura da úlcera.

Os pró-secretores agem fundamentalmente no estímulo de fatores responsáveis por manter a integridade da mucosa, como o muco, o bicarbonato, os fatores surfactantes, e favorecer a replicação celular e o fluxo sanguíneo da mucosa. Entre os pró-secretores estão antiácidos, sucralfato, sais de bismuto coloidal e prostaglandinas (PG).

Os antiácidos têm a propriedade de neutralizar o conteúdo gástrico, diminuindo a concentração de ácido da solução que chega ao bulbo duodenal, porém, nas doses atualmente preconizadas (capacidade de neutralização entre 90 e 120 mmol), o provável mecanismo de ação é pela liberação de PG endógenas. Observações demonstraram que nessas doses os antiácidos são mais eficazes que placebo e tão eficazes quanto bloqueadores H_2 em promover a cicatrização da úlcera[26]. Na prática, o que se observa é a utilização dos antiácidos pela população como automedicação para o alívio dos sintomas dispépticos.

O sucralfato é um octasulfato de alumínio, cuja ação antiulcerosa depende do estímulo de PG endógenas e da ação inibidora sobre algumas das enzimas citotóxicas do *H. pylori*. Ele age formando uma película protetora sobre a base da ulceração, absorvendo pepsina e sais biliares e formando uma barreira à difusão do ácido e da pepsina. A dose preconizada é de 1 g, quatro vezes ao dia, sempre antes das refeições, pois a presença de H^+ é um fator importante para sua ativação.

Os sais de bismuto coloidal aliam à sua ação bactericida importante atividade pró-secretora, decorrente da liberação de PG endógenas. O mais utilizado é o subcitrato de bismuto, em comprimidos contendo 120 mg de bismuto, que deve ser administrado em quatro vezes, 30 a 60 minutos antes das refeições e à noite, ao deitar-se, sempre com o estômago vazio. A eficácia é semelhante à dos bloqueadores H_2.

As PG surgiram como medicamentos altamente promissores na década de 1980, por associarem ação antissecretora e citoprotetora. No entanto, em razão de seu alto custo, de seus efeitos colaterais, como diarreia e cólicas abdominais, e do uso indevido como abortivo, o misoprostol foi praticamente abandonado, embora tenha se mostrado altamente eficaz em prevenir lesões agudas de mucosa provocada por AINE, com eficácia semelhante ao omeprazol[27].

De modo geral, os pró-secretores são pouco utilizados, sendo os antissecretores os medicamentos de escolha para a cicatrização da úlcera.

Dois grupos são atualmente utilizados: os bloqueadores H_2 e os inibidores da bomba de prótons (IBP).

O primeiro bloqueador H_2 que praticamente revolucionou o tratamento da úlcera péptica, nos anos 1970, foi a cimetidina, que diminuiu drasticamente o número de cirurgias indicadas. Posteriormente, surgiram no mercado brasileiro a ranitidina, famotidina e nizatidina. Esse grupo de medicamentos age bloqueando o receptor H_2 existente na membrana da célula parietal, o que diminui de modo significativo a ativação da ATPase K^+ ativada no canalículo secretor, com consequente bloqueio de aproximadamente 70% da secreção ácida estimulada pela refeição. Esses bloqueadores apresentam a mesma eficácia no que se refere à cicatrização, em torno de 60 a 85%, com quatro semanas de tratamento, com resposta adicional de aproximadamente 10% após extensão do tratamento por mais quatro semanas. As doses preconizadas diárias de cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina são 800 mg, 300 mg, 40 mg e 300 mg, respectivamente, que podem ser administradas em dose única matinal ou noturna, embora a dose diária mais frequentemente prescrita seja dividida em duas tomadas.

Se os resultados em percentual de cicatrização são muito bons com os bloqueadores H_2, são ainda melhores com os IBP, que bloqueiam diretamente a ATPase K+ ativada, enzima responsável pela união do H^+ com o Cl^- no canalículo da célula parietal, origem do HCl. Atualmente, no Brasil, os representantes desse grupo são o omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol e esomeprazol, igualmente eficazes, que permitem índices de cicatrização em torno de 70% após duas semanas de tratamento e entre 92 e 100% após quatro semanas. A dose de IBP é de 20 mg para o omeprazol e rabeprazol, 30 mg para o lansoprazol e 40 mg para o pantoprazol e esomeprazol. O medicamento é administrado pela manhã em jejum; nos poucos pacientes cuja úlcera permanece ativa após quatro semanas de tratamento, observa-se cicatrização com o aumento da dose. Os IBP são muito seguros: a polêmica em torno de seu uso prolongado decorre da teórica propensão à cancerização. Em razão de sua potente ação antissecretora, observa-se hipergastrinemia, que surge a partir das primeiras 48 a 96 horas. Em geral, os níveis de gastrina plasmática aumentam de duas a três vezes, mantendo os níveis apesar do uso prolongado. A possibilidade de aumento na população das células enterocromafins símile (ECL-*like*) e

o aparecimento de carcinoide do estômago têm sido apontados como contraindicação ao uso prolongado desse potente antissecretor. Com a supressão ácida, níveis de acloridria ou próximos a ela poderiam favorecer o desenvolvimento bacteriano no estômago e a formação de compostos nitrosos (pela ação das bactérias sobre os radicais nitratos, oriundos de alimentos consumidos). No entanto, os estudos em pacientes mantidos por vários anos com esses medicamentos, como nos casos de esofagite ou gastrinoma, não mostraram maior risco de carcinoide ou câncer[28].

Helicobacter pylori e úlcera

Como salientado anteriormente, com a descoberta do *H. pylori* e das evidências que demonstram a importância da sua erradicação na prevenção da recidiva ulcerosa, não se compreende, atualmente, tratar a úlcera, seja ela gástrica ou duodenal, sem a erradicação da bactéria. Embora no caso de pacientes com úlcera duodenal vários centros adotem unicamente a erradicação da bactéria como terapêutica, independentemente do tamanho, da profundidade e do número de lesões, acredita-se que tal conduta deva ser aceita com cautela. Sugere-se que o tratamento da úlcera duodenal deva ser restrito à erradicação da bactéria naqueles casos em que a lesão não é muito profunda nem múltipla. Nos casos em que a úlcera é profunda, com mais de 1 cm, o bom senso indica a manutenção do IBP por um período de 10 a 14 dias, após a conclusão do esquema de erradicação.

Numerosos esquemas de erradicação têm sido propostos, no entanto nem todos mostram a mesma eficácia. Alguns esquemas, que apresentam excelentes níveis, no que se refere à porcentagem de erradicação em países desenvolvidos, deixam muito a desejar, e isso ocorre pela resistência primária a grupos bactericidas que fazem parte dos esquemas de tratamento. Assim, se houver cepas resistentes aos nitroimidazólicos, como o metronidazol e o tinidazol, a eficácia terapêutica dos esquemas que o incluem será menor que nos grupos em que não se observa resistência primária. Ainda com relação à sensibilidade aos antibacterianos, observa-se em países desenvolvidos um crescente aumento da resistência à claritromicina, frequentemente utilizada nos esquemas de erradicação do *H. pylori*. Essa resistência reduz em muito a eficácia do tratamento[29].

Hoje, existe o consenso de que os esquemas monoterápicos ou duplos não devem ser utilizados, pois resultam em índices de erradicação extremamente baixos[30]. Consideram-se aceitáveis índices de erradicação acima de 80%.

Os esquemas tríplices são os mais indicados[30], e os quádruplos devem ser reservados para situações especiais, como nos casos de falha terapêutica ao esquema tríplice.

Sem dúvida, haverá melhores resultados terapêuticos à medida que os esquemas de tratamento sejam simples, bem tolerados, de fácil aderência pelos pacientes e com baixo custo, o que nem sempre é fácil de obter.

Atualmente, o esquema considerado de primeira linha associa um inibidor de bomba protônica em dose padrão + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1.000 mg ou metronidazol 500 mg, duas vezes ao dia, por um período mínimo de 7 dias[31,32]. Como já referido, no Brasil, a associação claritromicina + amoxicilina é preferida à claritromicina + metronidazol, pelo fato de o último se constituir em alternativa importante no caso de falha terapêutica. Outros esquemas clássicos utilizam a associação de três medicamentos: antibiótico + nitroimidazólico + bismuto coloidal. O antibiótico pode ser tetraciclina, amoxicilina ou claritromicina; o nitroimidazólico, metronidazol ou tinidazol, e o bismuto coloidal, o subsalicilato ou o subcitrato. Antes da disponibilidade do bismuto, utilizava-se a associação da furazolidona ao metronidazol e à tetraciclina ou amoxicilina. Todos esses esquemas apresentam o inconveniente de utilizar um grande número de comprimidos, dificultando a adesão do paciente ao tratamento, além da frequência dos efeitos colaterais, como diarreia, cólicas abdominais, náuseas, vômitos, gosto metálico, glossite e vaginite, que variam de centro para centro, chegando em alguns a cerca de 30%.

O 3º Consenso Brasileiro sobre o *H. pylori*, realizado em Bento Gonçalves, em abril de 2012[24], recomenda, entre vários esquemas terapêuticos, três opções que mais se adaptam à realidade do país, descritas na Tabela 2.

Os esquemas atuais de erradicação são, portanto, tríplices; esquemas que utilizam um ou dois medicamentos não devem ser utilizados. O tempo de tratamento varia de 7 a 14 dias, havendo uma tendência a se dar preferência por 7 dias, já que a redução do tempo de tratamento não influi nos índices de erradicação, favorece a aderência e torna o custo mais acessível.

O 3º Consenso Brasileiro sobre o *H. pylori* também defende que, nos quadros dispépticos, o "*test and treat*" seja feito apenas para os pacientes com menos de 35 anos, sem sinais de alarme nem história familiar de câncer gástrico[24].

Em relação ao tratamento das lesões induzidas por AINE, indubitavelmente o melhor tratamento é o profi-

Tabela 2. Tratamento do *Helicobacter pylori*[24]

Primeira escolha
IBP + amoxicilina 1 g + claritromicina 500 mg, 2x/dia, 7 dias Esquema alternativo IBP 2x/dia + claritromicina 500 mg 2x/dia + furazolidona 200 mg 2x/dia, 7 dias
Retratamento
IBP + sal de bismuto 240 mg + furazolidona 200 mg + amoxicilina 1 g (ou doxiciclina 100 mg), 2x/dia, 10 a 14 dias; ou IBP 2x/dia + amoxicilina 1 g 2x/dia + levofloxacino 500 mg 1x/dia, 10 dias; ou IBP + furazolidona 400 mg + levofloxacino 500 mg1x/dia, 10 dias
Controle da erradicação (úlcera gástrica ou duodenal, linfoma MALT de baixo grau)
No mínimo, 4 semanas após o término do tratamento De escolha: teste respiratório com ureia marcada, quando não houver indicação para nova endoscopia. Se exame endoscópico: urease e histologia Antissecretores deverão ser suspensos pelo menos 14 dias antes do controle da erradicação

lático. Sempre que possível, devem-se utilizar os AINE com menor potencial de agressão para o paciente, e, naqueles considerados de alto risco, instituir o tratamento concomitante para evitar as complicações. Assim, mesmo quando a dose de AAS for baixa, é aconselhável a administração de IBP como profilático[33]. Ainda que a utilização de AINE inibidores da COX-2 seja mais segura em pacientes de risco, complicações podem ocorrer[34]; por esse motivo, recomenda-se o uso profilático do IBP para maior segurança do paciente.

Os AINE representam a segunda maior causa de úlcera, e como o *H. pylori* é um fator para o desenvolvimento de úlcera, questiona-se se há uma ação sinérgica entre a presença da bactéria e os AINE, isto é, teriam os pacientes infectados pelo *H. pylori* maior risco de desenvolver úlcera quando em uso de AINE? Existem muitas divergências em relação a se erradicar o *H. pylori* em pacientes que devam utilizar os AINE. Uma metanálise de Huang et al.[35] conclui que há um sinergismo para o desenvolvimento de úlcera péptica e úlcera hemorrágica entre a infecção pelo *H. pylori* e o uso de AINE. A úlcera péptica é rara em não usuários de AINE e *H. pylori* negativos.As recomendações do 3º Consenso Brasileiro sobre *H. pylori* para erradicação da bactéria em usuários de AINE estão resumidas no Quadro 5[24].

Quadro 5. Recomendações para pacientes em uso de AINE/AAS[23]

Pesquisa e tratamento da infecção
Pacientes que iniciarão tratamento contínuo com AINE Pacientes de risco* já em uso ou que iniciarão tratamento com AINE e/ou AAS, independentemente do tipo, da dose, do tempo ou da indicação para o tratamento
Utilização profilática de IBP
Pacientes de risco, independentemente do status *H. pylori*

*Pacientes de risco para o desenvolvimento de lesões do trato digestivo superior: história prévia de úlcera péptica, idade acima de 60 anos, associação de AINE com derivados salicílicos, corticosteroides ou anticoagulantes.

Apesar de infrequentes nos dias de hoje, algumas úlceras gastroduodenais podem apresentar refratariedade ao tratamento[36]. A Figura 15 descreve importantes fatores que devem ser considerados na avaliação dos casos refratários. A avaliação e o tratamento adequados desses fatores tornam as taxas de doença ulcerosa péptica refratária praticamente nulas.

Outras enfermidades gástricas

Volvo

O volvo ou vólvulo gástrico (do latim *volvulum*, enrolamento) é uma condição relativamente rara, descrita na literatura médica há séculos (Figura 16). Decorre de uma rotação anômala de uma parte do estômago sobre si próprio. A estrutura ligamentar de sustentação do estômago depende principalmente dos seus dois pontos de fixação: a junção gastroesofágica e a gastroduodenal. Secundariamente, os ligamentos hepatogástrico, gastrolienal, gastrofrênico e gastrocólico contribuem para o posicionamento gástrico.

O volvo gástrico pode ser classificado em dois tipos: organoaxial e mesenteroaxial. No tipo organoaxial, o mais comum deles, há uma rotação em torno de um eixo imaginário que se estende desde o cárdia até o piloro. No outro tipo, o mesenteroaxial, há uma rotação em torno de um eixo imaginário que se estende desde a pequena até a grande curvatura. O grau de obstrução varia com a amplitude da rotação, e geralmente são necessários mais de 180º de rotação sobre esse eixo para produzir obstrução completa.

Os pacientes mais comumente acometidos são os mais velhos, e o maior grau de relaxamento ligamentar parece predispor tais indivíduos ao volvo. No grupo etário mais jovem, as anomalias dos ligamentos de sustentação, incluindo ligamentos particularmente longos, parecem ser os fatores mais frequentemente facilitadores. A história de cirurgia abdominal pregressa também é importante, pois bridas estão, em alguns casos, envolvidas na gênese do volvo.

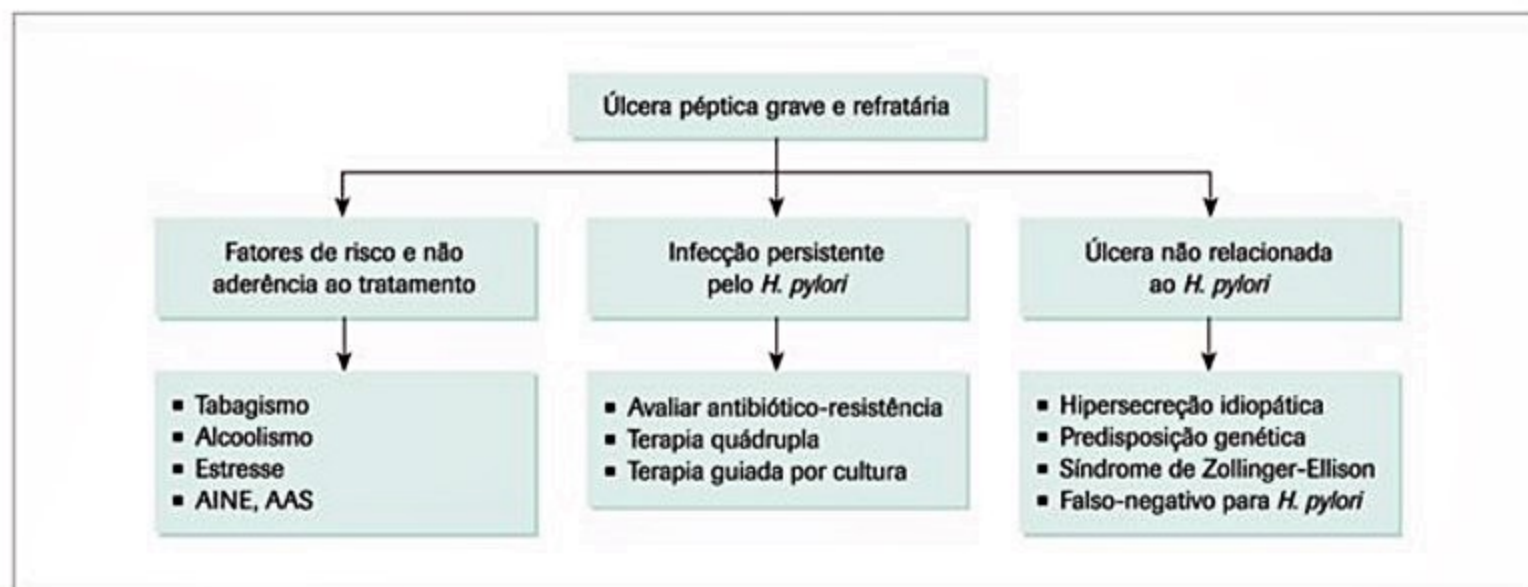



Figura 15. Investigação diagnóstica nos casos de doença ulcerosa péptica refratária.
Fonte: adaptado de Guzzo et al.[36].

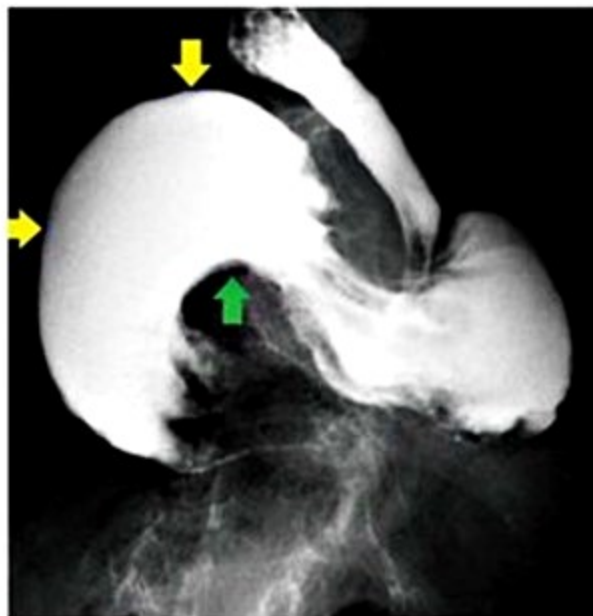



Figura 16. Estudo contrastado de estômago com diagnóstico de volvo.

Quadro clínico

A apresentação aguda do volvo gástrico é dramática, e dificilmente essa hipótese diagnóstica não é levantada num ambiente de pronto-socorro. O paciente geralmente se apresenta com dor e distensão epigástricas intensas, esforços repetitivos porém ineficazes para vomitar e com impossibilidade de passagem de sonda digestiva. A combinação desses três últimos achados compõe a denominada tríade clássica de Borchardt. Caracteristicamente, o abdome inferior mantém-se não distendido. Fácies de ansiedade, dor torácica e dispneia podem estar associadas. Se houver retardo no diagnóstico, haverá evolução para isquemia, gangrena, enfisema intramural e perfuração do órgão. A taxa de letalidade é alta, variando de 10 a 15% mesmo para casos iniciais e alcançando até cerca de 80% para os casos operados tardiamente.

Em crianças, a apresentação aguda do volvo gástrico é incomum. Quando ocorre, o volvo do tipo mesenteroaxial é o mais frequente e a associação com defeitos anatômicos é a regra.

Por sua vez, as formas subaguda e crônica do volvo gástrico são de diagnóstico mais difícil. Isso se dá porque os sintomas são geralmente vagos e inespecíficos, podendo mimetizar a apresentação de outras doenças mais frequentes na prática clínica. Desconforto epigástrico, pirose retroesternal, sensação de plenitude gástrica e eructações, principalmente após as refeições, são comuns.

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico de volvo gástrico geralmente é feito por uma radiografia simples do abdome ou por meio de uma seriografia. Os achados radiográficos mais comuns do volvo organoaxial são: volumosa distensão gasosa do estômago no quadrante superolateral esquerdo do abdome com extensão cranial para o tórax, níveis hidroaéreos gástricos, passagem incompleta ou ausência de passagem de bário para o estômago e demonstração da zona de torção com o bário. A pesquisa de pneumo/hidropneumoperitôneo é mandatória.

Algumas condições podem simular o quadro de volvo gástrico. Entre elas, estão os casos de atonia gástrica, obstrução pilórica e distensão gástrica aguda.

A tomografia computadorizada pode ser utilizada para confirmar o diagnóstico, bem como para avaliar possíveis complicações e afastar outras entidades simuladoras do quadro clínico.

Tratamento

O tratamento do volvo gástrico é cirúrgico. Os objetivos do procedimento são distorcer o estômago e corrigir as condições associadas, a fim de que se possa reduzir a chance de recorrências. A maioria dos serviços recomenda que se faça uma gastropexia anterior, com ou sem deslocamento cólico.

A redução endoscópica do volvo pode ser tentada para tratar alguns casos. Entretanto, deve ser considerada um procedimento paliativo, o qual é contraindicado em pacientes nos quais haja suspeita de sofrimento vascular do órgão.

Divertículo

O estômago é, ao lado do intestino delgado, o setor do tubo digestivo com menor incidência de divertículos. Constitui na maioria das vezes um achado ocasional durante o estudo radiológico do trato digestivo superior.

Os divertículos são rotineiramente classificados em dois grupos: os verdadeiros (congênitos) e os falsos (adquiridos). Os divertículos verdadeiros contêm todas as camadas estruturais da parede gástrica, as quais não existem nos falsos, sobretudo a camada muscular.

Os divertículos falsos são divididos em dois grupos: os de pulsão, que são observados em condições de aumento da pressão gástrica, como traumatismo ou bezoar, e de tração, que são mais frequentes do que os anteriores e resultam do repuxamento da parede gástrica, secundária à sequela de processos inflamatórios de órgãos adjacentes.

Os divertículos geralmente se localizam na região da parede posterior da cárdia, junto à pequena curvatura. Outro local comum é a região pré-pilórica.

O quadro clínico dos pacientes é inespecífico e boa parte é assintomática. São comuns os sintomas dispépticos, mas vômitos pós-prandiais podem ocorrer em pacientes com grandes divertículos na região da cárdia. As complicações são raras, tendo sido descritas hemorragia, diverticulite, eructações fétidas e perfuração diverticular.

O diagnóstico geralmente é feito pelo estudo contrastado do estômago. O divertículo é logo lembrado quando persiste retenção saculiforme de contraste no fundo gástrico. A endoscopia traz subsídio importante, pois permite visualizar não só os divertículos, mas também eventuais comorbidades ou complicações.

O tratamento clínico deve ser sintomático, e os medicamentos são prescritos de acordo com as queixas do

paciente. O tratamento cirúrgico está indicado na ocorrência de complicações, como perfuração.

Pólipos

Os pólipos são pequenos nódulos de tecido, na maioria das vezes de natureza benigna, que se projetam acima da superfície da mucosa. Os pólipos gástricos são lesões cujo interesse primordial é seu potencial pré-maligno. São raros e ocorrem em menos de 1% das autópsias. Podem ser do tipo séssil ou pediculado. Podem ser originados de uma proliferação de tecido normal (hamartomas) ou conter fundamentalmente tecido glandular (adenomas).

Os pólipos gástricos mais frequentes são do tipo hiperplásico, correspondendo a 75% do total. O pólipo hiperplásico consiste de proliferação de elementos da superfície epitelial sem atipias. Geralmente permanecem menores que 15 mm (Figura 17).

Os pólipos adenomatosos correspondem a cerca de 20% do total. Geralmente, variam entre 5 mm e 5 cm. Essas lesões devem ser consideradas pré-neoplásicas e sua remoção é fundamental. O risco de carcinoma em adenomas gástricos pode chegar a 10%.

Alguns pólipos gástricos são encontrados mais frequentemente no fundo e consistem de glândulas fúndicas distorcidas e dilatadas. Não têm significância clínica. Esses pólipos geralmente têm menos de 10 mm, ocorrem em grande número, mas não causam sintomas específicos.

O diagnóstico do pólipo geralmente é feito por meio de endoscopia. Como conduta geral, toda lesão polipoide gástrica deve ser retirada por polipectomia e o material, encaminhado para estudo anatomopatológico.

Bezoar

O bezoar gástrico (do persa *padzahr*, antídoto, o que põe fora o veneno) representa o produto da ingestão de material estranho ao trato gastrintestinal que se agrupa, concretiza-se e persiste no estômago.

A formação do bezoar relaciona-se a alterações de variáveis fisiológicas, mecânicas e/ou psíquicas. As condições clínicas que mais frequentemente predispõem ao desenvolvimento do bezoar são diabete (*gastroparesis diabeticorum*), doença mista do tecido conjuntivo, distrofia miotônica e *status* pós-operatório (vagotomia, ressecção antral).

Os indivíduos mais suscetíveis à formação do bezoar são as crianças, os pacientes psiquiátricos e os idosos (pela associação de comorbidades, como diabete). O edentulismo também aumenta o risco pela mastigação deficiente.

Classificação

Os tipos de materiais que formam o bezoar são bastante variados. Os mais conhecidos são cabelos (tricobezoar), vegetais (fitobezoar), material lático (lactobezoar) e medicamentos (farmacobezoar). Podem ser constituídos por um só tipo de material ou resultar da combinação de dois ou mais materiais diferentes (p. ex., tricofitobezoar).

Na maioria das casuísticas, o fitobezoar representa cerca da metade dos casos. As fibras vegetais, cascas e sementes de frutas geralmente se acumulam no estômago, mas podem progredir e obstruir o intestino delgado. Laranjas e caquis são particularmente envolvidos nesse processo.

O tricobezoar ocorre quase que exclusivamente em pacientes do sexo feminino. Cerca de 80% das pacientes têm menos de 30 anos de idade. Essas pacientes podem desenvolver a chamada "síndrome de Rapunzel" (Figura 18), que ocorre quando o tricobezoar é longo o suficiente para ultrapassar o esfíncter pilórico e avançar pelo intestino delgado, facilitando eventos obstrutivos.

O lactobezoar é uma concreção de massa compacta de leite não digerido, ocorrendo mais comumente em crianças pré-termo que ingerem dietas hipercalóricas. O exato mecanismo por meio do qual o lactobezoar é formado ainda é motivo de pesquisa. Entretanto, pensa-se que

Figura 17. Imagem endoscópica de pólipo hiperplásico de fundo gástrico.

Figura 18. Retirada completa de bezoar que ocupava todo o estômago, com extensão para o duodeno e para as porções proximais do jejuno[37].

seja subdiagnosticado, devendo-se ter um alto índice de suspeição no grupo de pacientes envolvido.

O farmacobezoar é bastante raro. Os medicamentos mais envolvidos em sua formação são gel de hidróxido de alumínio, sucralfato, colestiramina, fórmulas enterais, entre outros. Diferentemente dos outros tipos de bezoares, o farmacobezoar pode exercer efeitos adicionais sobre o estômago – efeitos estes relacionados à liberação de ingredientes farmacologicamente ativos.

Quadro clínico

Os bezoares gástricos geralmente são assintomáticos por longos períodos, passando a causar sintomatologia quando alcançam dimensões maiores. Tais sintomas são variados e incluem saciedade precoce, náuseas, vômitos, dor epigástrica etc. Ao exame físico abdominal, pode-se palpar uma massa pétrea, algo móvel na região do estômago, que se desloca com este. As complicações mais frequentemente descritas são úlcera de decúbito, perfuração, peritonite e obstrução.

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico é estabelecido por estudo endoscópico ou radiográfico.

Ao exame de radiografias contrastadas com bário do estômago, observa-se falha de enchimento intraluminal móvel, sem identificação de ponto de contato constante com a parede gástrica. O interior do bezoar – seu "interstício" – pode ser preenchido por bário. Quando grandes, podem assumir a curiosa forma do próprio estômago, como se este fosse um molde para aquele. Na hipótese de perfuração gástrica, o uso de bário deve ser evitado.

Outras lesões no interior do estômago também participam do diagnóstico diferencial das falhas de enchimento à radiografia contrastada, como adenomas, leiomiossarcomas e metástases (principalmente de melanoma). Apesar da raridade, o bezoar pode coexistir com alguma dessas doenças.

Tratamento

O tratamento dos bezoares depende de sua composição, forma, dimensões e localização. Medicamentos pró-cinéticos, quebra manual e lavagem com tubos orogástricos de grosso calibre podem ser combinados.

Uma opção terapêutica que pode ser utilizada é a endoscopia digestiva alta. Valendo-se de instrumentos específicos, o bezoar pode ser quebrado em diminutos pedaços, que podem ser retirados por via alta. Em alguns casos, tal procedimento pode não ter sucesso, e a remoção cirúrgica deve ser considerada. Os resultados de estudos com enzimas para dissolver os bezoares têm sido variados, e não substâncias totalmente eficazes até o momento.

Para a prevenção de recorrência, os fatores desencadeantes devem ser corrigidos. Deve-se tratar eventuais obstruções gástricas existentes, reajustar a dieta, utilizar medicamentos pró-cinéticos e/ou associar acompanhamento psiquiátrico.

Considerações finais

O termo "gastrite" é uma entidade eminentemente histológica, caracterizada por inflamação da mucosa gástrica.

- Etiologias e formas de apresentação: agudas (infecciosas, hemorrágicas, químicas ou medicamentosas, em especial AINE/AAS), crônicas (associadas ao *H. pylori* em 95% dos casos; autoimunes) e formas especiais (associadas a doenças granulomatosas, gastrite eosinofílica ou linfocítica).
- Topografia: formas predominantes do corpo, pangastrites ou de predominância antral.
- Quadro clínico e exames diagnósticos: bastante variáveis e dependentes do fator etiológico. Há fraca correlação entre quadro clínico, aspectos endoscópicos e histológicos.
- Tratamento direcionado às etiologias específicas; em geral, baseado na retirada do fator agressor.

A avaliação do paciente com doença ulcerosa péptica deve considerar:

- Fatores etiológicos: destaque para a infecção pelo *H. pylori* e para o uso de AINE/AAS.
- Dados epidemiológicos demonstram queda das taxas de úlcera péptica nas últimas décadas, porém a não redução significativa nos índices de complicações parece estar relacionada ao crescente uso de AINE/AAS, em particular na população idosa.
- Dados da história clínica e achados do exame físico são importantes, entretanto, o diagnóstico de certeza deve ser obtido por meio de endoscopia digestiva alta com biópsia. A pesquisa do *H. pylori* é mandatória e pode ser realizada por diferentes métodos disponíveis.
- No que diz respeito às opções terapêuticas, na imensa maioria das vezes obtém-se a cura com o uso de inibidores de bomba protônica, a associação de antimicrobianos para erradicação do *H. pylori* e a suspensão do uso de AINE/AAS.

Outras enfermidades gástricas :

- Volvo gástrico: afecção rara que acomete mais comumente idosos e pacientes com cirurgia abdominal prévia. Apresenta-se de forma aguda, com dor e distensão epigástricas e vômitos. Formas subagudas ou crônicas também ocorrem. O diagnóstico é estabelecido por meio de exames radiológicos e o tratamento é cirúrgico.
- Divertículos: podem ser verdadeiros (congênitos) ou falsos (adquiridos), geralmente assintomáticos. O diagnóstico é realizado por meio de estudo contrastado ou endoscopia. O tratamento pode ser sintomático (maioria) ou cirúrgico (complicações).
- Pólipos: grande maioria benigna; o tipo histológico determina seu potencial pré-maligno. Diagnóstico e tratamento (polipectomia) endoscópicos.
- Bezoar: secundário a alterações de variáveis fisiológicas, mecânicas e/ou psíquicas. As formas mais comuns são: tricobezoar, fitobezoar, lactobezoar, farmacobezoar ou mistos. A apresentação clínica é variável e o diagnóstico estabelecido por estudo endoscópico ou radiográfico. O tratamento pode ser clínico, cirúrgico ou endoscópico.

Referências bibliográficas

1. Shindler R, Ortmayer M. Classification of chronic gastritis with special reference to the gastroscopic method. Arch Int Med. 1936;57:959.
2. Whitehead T, Truelove SC, Gear MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. J Clin Pathol. 1972;25:1-11.
3. Working Party Report to the World Congress of Gastroenterology, Sidney 1990. J Gastroenterol Hepatol. 1991;6(3):207-52.
4. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Huston 1994. Am J Surg Pathol. 1996;20:1161-81.
5. Whittle BJR, Higgs GA Eakins KE. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. Nature. 1980;284:271-3.
6. Xie W, Robertson DL, Simmons DL. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drug Dev Res. 1992;25:249-65.
7. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflamatory drugs. N Engl J Med. 1999;340:1888-99.
8. Malfertheiner P, Labenz J. Does Helicobacter pylori status affect nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal pathology? Am J Med. 1998;104:35S-40S.
9. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to Helicobacter pylori prevalence in an adult population in Brazil. Helicobacter. 2007;12:82-8.
10. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter infection. N Eng J Med. 2002; 347:1175-86.
11. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000;404:398-402.
12. Yuan Y, Padol IT, Hunt RH. Peptic ulcer disease today. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006;3(2):80-9.
13. Cryer B, Spechler SJ. Peptic ulcer disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.1089-110.
14. Schwarz K. Ueber penetrierende Magen-und jejunalgesch wure. Beitrage zurklinische Chirurgie. 1910;67:95.
15. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. Gastroenterology. 2000;118:S9-S31.
16. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet. 1984;1:1311-4.
17. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983;1:1273-4.
18. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19(3):449-90.
19. Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1994;89:S116-28.
20. McColl K, El-Omar EM, Gillen D. Peptic ulcer disease – perspectives, understanding and development. (Pathophysiology aspects of peptic ulcer disease). Satellite Symposium. Alimentary Disease Week.Hong Kong, China, 14 December 1997. JAMA. 1998;14:8-14.
21. Matar R, Marques SB, Monteiro MS, dos Santos AF, Iriya K, Carrilho FJ. Helicobacter pylori cag pathogenicity island genes: clinical relevance for peptic ulcer disease development in Brazil. J Med Microbiol. 2007;56:9-14.
22. Sakita T, Oguro Y, Takasu S, Fukutomi H, Miwa T. Observations on the healing of ulcerations in early gastric cancer. The life cycle of the malignant ulcer. Gastroenterology. 1971;60(5):835-9.
23. National Institute of Health. Consensus conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA. 1994;272:65-9.
24. Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, do Carmo Friche Passos M, Moraes-Filho JP. Arq Gastroenterol. 2013;50(2).
25. Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8.ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.625-66.
26. Zaterka S, Massuda HK, Eisig JN. Comparison of low and very low antiacid doses in the treatment of duodenal peptic ulcer. Current Therap Res. 1990;47:554-9.
27. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1998;338:727-34.
28. Arnold R, Koop H. Omeprazole: long-term safety. Digestion. 1989;44(1):77-86.
29. Adamek RJ, Suerbaum S, Pfaffenbach B, Opferkuch W. Primary and acquired Helicobacter pylori resistance to clarithromycin, metronidazole, and amoxicilin-influence on treatment outcome. Am J Gastroenterol. 1998;93:386-9.
30. Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, Hunt RH. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol. 1992;87:1716-27.
31. Eisig JN, Andre SB, Silva FM, Hashimoto C, Moraes-Filho JP, Laudanna AA. The impact of Helicobacter pylori resistance on the efficacy of a short course pantoprazole based triple therapy. Arq Gastroenterol. 2003;40:55-60.
32. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungrin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:167-80.
33. Lai KC, Lam Sk, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Eng J Med. 2002;346:2033-8.
34. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthitis. N Eng J Med. 2002;347:2104-10.
35. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of H. pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. Lancet. 2002;359:14-22.
36. Guzzo JL, Duncan M, Bass BL, Bochicchio GV, Napolitano LM. Severe and refractory peptic ulcer disease: the diagnostic dilemma. Case report and comprehensive review. Dig Dis Sci. 2005;50(11):1999-2008.
37. Alonso SM, Mata MB, Casasnova AB, Belinchón PP, Corral LM. Tricobezoar gástrico como forma de presentación atípica de enfermedad celíaca. An Pediatr (Barc). 2005;62:591-604.

10 Sangramento Gastrintestinal

Evandra Cristina Vieira da Rocha
Valdinélia Bomfim Barban Sposeto
Alberto Queiroz Farias

SUMÁRIO

Hemorragia digestiva alta

Introdução e definições

A hemorragia digestiva alta é causa comum de admissão hospitalar com mortalidade global em torno de 10%, independentemente da sua etiologia específica. A apresentação clínica é variável, por isso, a avaliação inicial é de fundamental importância no diagnóstico, na definição da gravidade e no manejo do paciente.

Os principais achados clínicos são hematêmese, melena e enterorragia. A hematêmese é definida como vômitos de sangue vivo, geralmente em grande volume, com rápida repercussão hemodinâmica. Habitualmente, está relacionada a lesões localizadas proximalmente ao ligamento de Treitz. O sangramento de origem gengival, nasofaríngeo, pulmonar e de origem pancreático-biliar pode manifestar-se como hematêmese. Vômitos com coágulos ou material sanguinolento digerido são encontrados em sangramentos de menores proporções. A melena é caracterizada por fezes enegrecidas, pastosas e de odor fétido, na maioria das vezes decorrente de sangramento do trato digestivo alto e mais raramente de sangramento originário do jejuno, íleo ou cólon ascendente. Sangramento volumoso do trato digestivo superior pode também se exteriorizar como enterorragia[1,2].

Etiologia e fisiopatologia

As causas mais comuns de hemorragia digestiva alta são: úlcera péptica, lesão aguda da mucosa gastroduodenal, varizes de esôfago e síndrome de Mallory-Weiss (laceração da transição esofagogástrica em casos de vômitos incoercíveis) (Tabela 1). Didaticamente, a hemorragia digestiva alta é dividida em varicosa e não varicosa[2].

Hemorragia digestiva alta varicosa – é uma das complicações mais graves da cirrose, associada a importantes morbidade e mortalidade. A incidência em pacientes com cirrose varia de 25 a 35%. A formação das varizes ocorre quando a pressão portal está acima de 10 mmHg. As varizes tendem a aumentar de diâmetro progressivamente, de acordo com o aumento da pressão portal, sob influência do fluxo sanguíneo das veias colaterais da circulação portal. A ruptura das varizes é uma consequência do aumento da tensão da parede da variz, decorrente do aumento da pressão hidrostática no interior do vaso. O sangramento raramente ocorrerá se o gradiente de pressão entre a veia hepática livre e ocluída estiver menor que 12 mmHg[1].

Hemorragia digestiva alta não varicosa – tem como etiologia mais frequente a úlcera gastroduodenal, que representa 40 a 70% dos casos. Em cerca de 80% das vezes, o sangramento é autolimitado, sem a necessidade de terapêutica específica. A mortalidade ainda permanece ele-

Tabela 1. Causas de hemorragia digestiva alta e sua frequência

Diagnóstico	Frequência (%)
Úlcera duodenal	24,3
Erosões gástricas	23,4
Úlcera gástrica	21,3
Varizes esofagogástricas	10,3
Síndrome Mallory-Weiss	7,2
Esofagite	6,3
Duodenite erosiva	5,8
Neoplasia	2,9
Úlcera de estomia	1,8
Úlcera de esôfago	1,7
Outras (angiodisplasia, lesão de Dieulafoy*)	6,8

* Lesão de Dieulafoy: erosão da mucosa e da parede de uma arteríola ectasiada na submucosa.

Quadro 1. Fatores de risco de mortalidade na hemorragia digestiva alta

- Idade maior que 60 anos
- Choque, instabilidade hemodinâmica (FC > 100 bpm, PA sistólica < 100 mmHg)
- Comorbidades (cardiorrespiratória, renal, hepática, câncer avançado)
- Diagnóstico (pior prognóstico para câncer avançado do trato digestivo alto)
- Achados endoscópicos preditivos de ressangramento
- Ressangramento (aumento da mortalidade em 10 vezes)

vada, em torno de 10%, apesar de haver a tendência à redução, provavelmente pelo melhor conhecimento dos fatores prognósticos e pelo uso de diferentes métodos de terapia endoscópica. A presença de choque hipovolêmico, idade maior que 60 anos, comorbidades e uso de anti-inflamatórios não hormonais são alguns dos critérios prognósticos de maior gravidade (Quadro 1)[3].

Quadro clínico

Na avaliação clínica inicial do paciente, deve-se, durante a anamnese, caracterizar a forma de exteriorização do sangramento, duração do evento, antecedentes patológicos de doenças hepáticas, úlcera péptica, ectasias vasculares cutâneo-mucosas (p. ex., síndrome de Osler-Weber-Rendu) e câncer, além da história de ingestão alcoólica, vômitos e uso de medicações, em particular de anti-inflamatórios não hormonais e anticoagulantes. Ao exame físico, palidez cutâneo-mucosa, hipotensão e taquicardia são sinais que se correlacionam com a magnitude da perda sanguínea. Sinais como telangiectasias, ascite, ginecomastia e eritema palmar sugerem hepatopatia crônica. O exame retal é essencial para verificar o aspecto e a coloração das fezes, bem como para avaliar a presença de doenças anorretais.

Diagnóstico e exames complementares

As técnicas diagnósticas e terapêuticas utilizadas podem ser agrupadas em:

- Endoscópicas (endoscopia digestiva alta, colonoscopia, enteroscopia e cápsula endoscópica).
- Radiológicas (angiografia, angiotomografia, estudo do contrastado do intestino delgado/trânsito intestinal e enterografia por tomografia ou ressonância magnética).
- Radioisotópicas (cintilografia com hemácias marcadas com tecnécio).

A endoscopia digestiva alta tem papel fundamental no diagnóstico, na estratificação do risco de ressangramento e no tratamento da hemorragia digestiva varicosa e não varicosa. Na úlcera péptica, os achados de sangramento ativo em jato (Figura 1), vaso visível ou sangramento em porejamento estão associados a maiores índices de ressangramento, segundo a classificação de Forrest (Tabela 2), e são considerados fatores preditivos de gravidade. Ao contrário dos casos em que há sangramento ativo, vaso ou coágulo aderido (Figura 2), quando a úlcera péptica apresenta a base limpa (Figura 3), o risco de ressangramento é reduzido.

Abordagem inicial e tratamento específico

A manutenção de via áerea pérvia, com oxigenação e ventilação adequadas, associada à ressuscitação volêmica com cristaloides é medida inicial vital no atendimento ao paciente com hemorragia digestiva alta. A transfusão de concentrado de hemácias tem como meta manter os níveis de hemoglobina entre 7 e 9 g/dL. Em pacientes

Tabela 2. Classificação de Forrest para sangramento por úlcera péptica

Característica endoscópica da base da úlcera	Classificação de Forrest	Prevalência (%)	Risco percentual de ressangramento
Base limpa	III	42	5
Hematina na base	IIC	20	10
Coágulo aderente	IIB	17	22
Vaso visível	IIA	17	43
Sangramento ativo em jato	IA	18	55
Sangramento em porejamento	IB	20	30

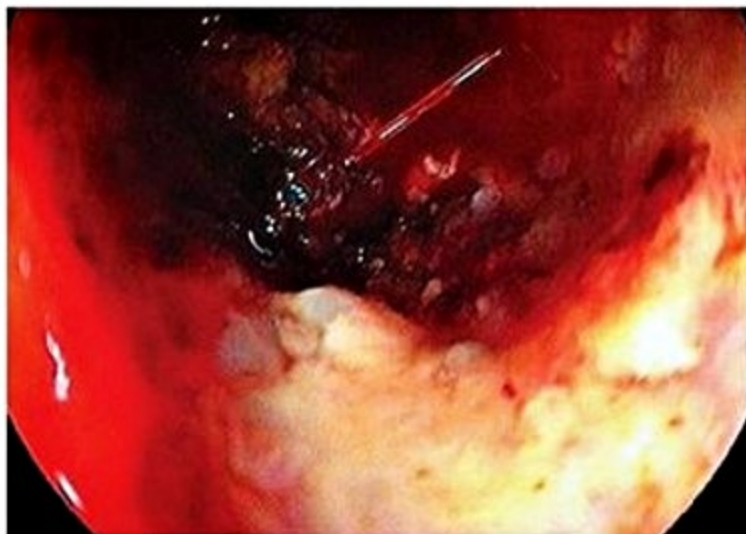



Figura 1. Úlcera péptica com sangramento ativo em jato.

Figura 2. Úlcera péptica com coágulo aderido em sua base.

Figura 3. Úlcera péptica com base limpa.

com cirrose, essa meta transfusional está associada à melhora da sobrevida. A correção de distúrbios de coagulação deve ser feita avaliando-se caso a caso, uma vez que ainda não há consenso na literatura, e não deve ser motivo para postergar o início da endoscopia. Nos pacientes com cirrose, a atividade da protrombina (ou INR) não deve ser utilizada para prever risco de sangramento ou como parâmetro de coagulopatia, uma vez que a sua correlação é baixa[1,4]. Amostras de sangue devem ser enviadas para tipagem sanguínea e realização de exames como hemograma, coagulograma, ureia, creatinina e eletrólitos. A Figura 4 detalha a conduta recomendada na hemorragia digestiva alta.

Hemorragia digestiva alta varicosa

O tratamento específico na hemorragia varicosa envolve o uso de drogas vasoativas, a terapia endoscópica, o tamponamento com balão esofágico, a colocação de TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) ou as cirurgias de derivação portal. Essas modalidades são empregadas de forma combinada ou sequencial[1].

A terapia farmacológica com drogas que reduzem a pressão portal deve ser iniciada o mais precocemente possível, de preferência antes da realização da endoscopia, e mantida por um período de até 5 dias ou pelo menos até 48 horas após o controle do sangramento. A combinação de vasopressina e nitroglicerina está praticamente abandonada pela alta frequência de efeitos adversos. As opções atuais são terlipressina, somatostatina e octreotide (Tabela 3)[1,5,6]. A terlipressina (triglicil-lisina-vasopressina) é um análogo sintético de longa ação da vasopressina, porém com menor frequência de efeitos colaterais. As principais complicações são decorrentes dos eventos isquêmicos, estando, portanto, contraindicada para pacientes com história pregressa de doença arterial coronariana, arritmias cardíacas, arteriopatias e acidente vascular encefálico. Embora não tenha sido demonstrada a superioridade de nenhuma das drogas em relação às demais na parada do sangramento, a terapia com terlipressina foi associada à redução da mortalidade em 33%, nos estudos de metanálise[4].

A somatostatina produz efeitos adversos como dor abdominal, diarreia e hiperglicemia, os quais geralmente não impedem a continuação do tratamento[5]. A octreotida é um análogo sintético da somatostatina cujo efeito na redução da pressão portal é controverso por causa da rápida dessensibilização do receptor[6]. Todavia, está bem estabelecido que a octreotida previne o aumento da pressão portal no período pós-prandial. Depois do término do tratamento com as drogas vasoativas parenterais, devem-se iniciar, geralmente entre o terceiro e o sexto dia após o sangramento, betabloqueadores (propranolol ou nadolol) não seletivos para reduzir o risco de recorrência do sangramento. A dose deve ser ajustada até atingir a frequência cardíaca entre 55 e 60 bpm ou até surgirem efeitos adversos.

A endoscopia digestiva alta pode identificar a lesão responsável pela hemorragia, estabelecer o prognóstico e permitir a realização da hemostasia. As Figuras 5 e 6 ilustram o sangramento varicoso ativo, identificado por exame endoscópico. Três opções estão comumente disponí-

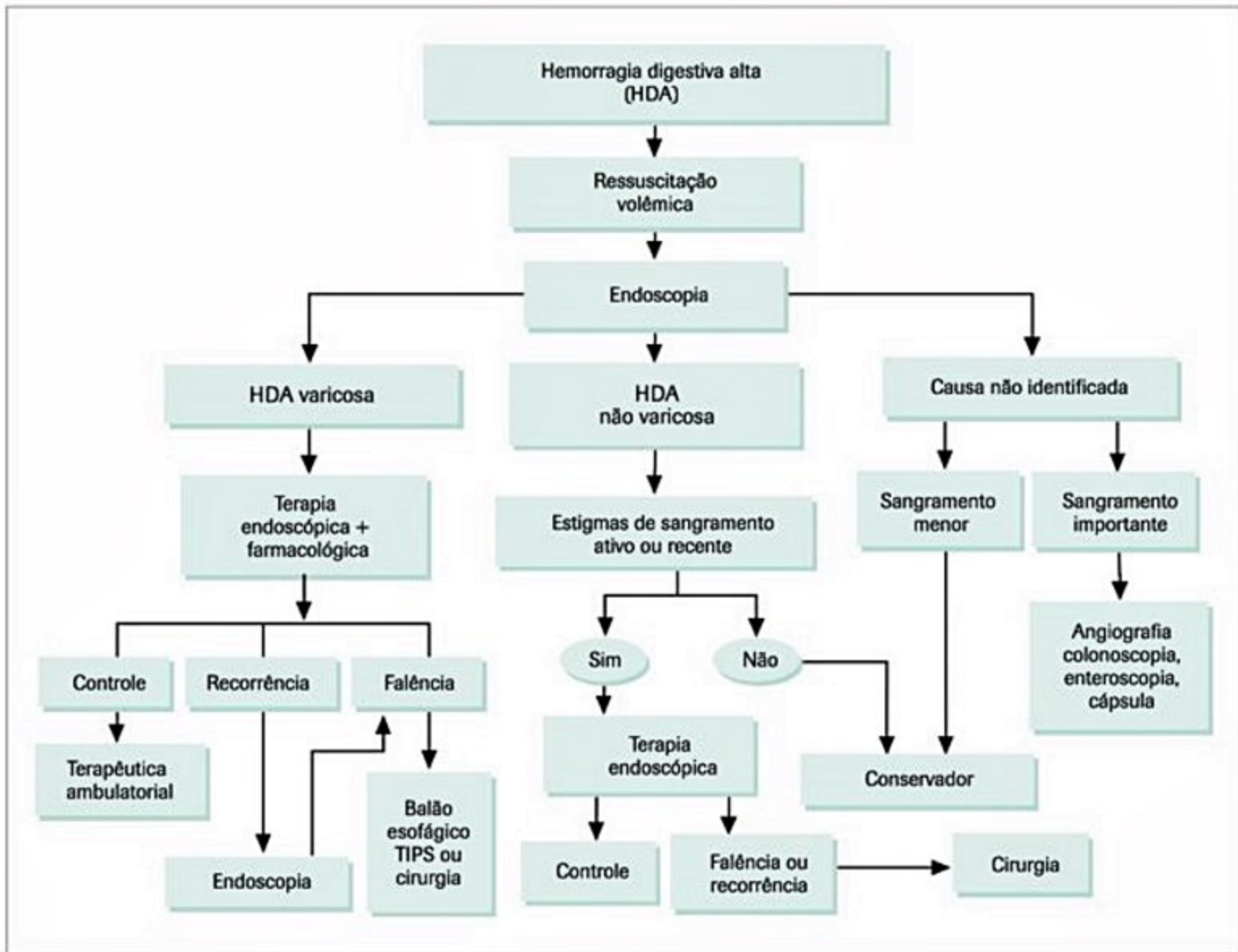



Figura 4. Algoritmo para diagnóstico e tratamento da hemorragia digestiva alta.

Tabela 3. Agentes farmacológicos para tratamento do sangramento varicoso

Droga vasoativa	Dose	Administração	Nome comercial e apresentação
Terlipressina	1 mg – peso até 50 kg 1,5 mg – peso entre 50 e 70 kg 2 mg – peso acima de 70 kg	EV a cada 4 horas em *bolus*	Glypressin – frasco ampola de 1 mg
Somatostatina	250 μg em *bolus*, seguidos por 250 μg por hora	EV em infusão contínua	Stilamin – ampola de 3 mg
Octreotida	50 μg em *bolus*, seguidos por 25 a 50 μg por hora	EV em infusão contínua	Sandostatin – ampolas de 1 mL, com 0,05/0,1/0,5 mg

veis: ligadura elástica de varizes (Figura 7), esclerose endoscópica e injeção de cola (cianoacrilato). Atualmente, a ligadura elástica suplantou a tradicional esclerose de varizes esofágicas, pela facilidade técnica e menores taxas de complicações. A esclerose é utilizada somente quando a ligadura estiver indisponível ou quando houver dificuldade técnica em controlar o sangramento com ligadura. O cianoacrilato é um adesivo tissular composto por monômeros de n-butil-2-cianoacrilato, que se polimeriza rapidamente em contato com os fluidos corporais. Tem sido utilizado para controle de sangramento por varizes gástricas ou ectópicas.

Embora ainda muito utilizado em nosso meio, o tamponamento com balão de Sengstaken-Blakemore (Figura 8) atualmente é uma opção somente em sangramentos maciços, sem resposta à terapia farmacológica e endoscópica e considerado uma medida temporária (tratamento-ponte) até que o tratamento definitivo possa ser

Figura 5. Sangramento ativo por variz de cárdia identificado por exame endoscópico.

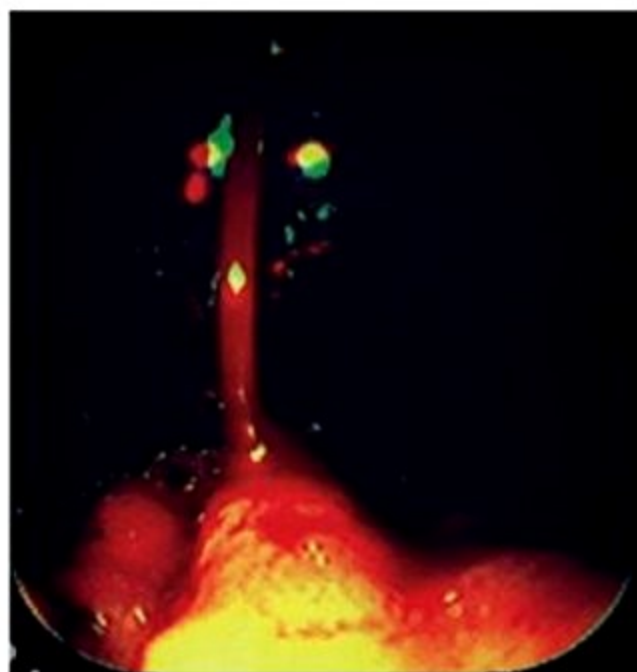



Figura 6. Sangramento varicoso ativo em jato identificado por exame endoscópico.

Figura 7. Ligadura elástica de variz esofágica. A seta indica a banda elástica.

instituído. A inserção do balão de Sengstaken-Blakemore é realizada por via nasogástrica. O balão esofágico é mantido sob insuflação, com pressão média de 35 a 45 mmHg, e o preenchimento do balão gástrico é feito conforme orientações do fabricante, geralmente com 200 mL de ar. A cada 12 horas, deve-se desinsuflar a via esofágica, por alguns minutos, a fim de reduzir o risco de necrose isquêmica do esôfago. O balão deve ser utilizado por período curto, se possível inferior a 24 horas, para minimizar as complicações relacionadas ao procedimento, como necrose da asa do nariz, úlceras e necrose da parede do esôfago, mediastinite, aspiração broncopulmonar e migração com compressão traqueal. O paciente submetido ao tamponamento com balão deve ser mantido sob sedação contínua, com proteção de via aérea, e monitorização adequada em unidade de terapia intensiva.

A profilaxia com antibióticos na hemorragia varicosa é conduta obrigatória, devendo ser instituída no momento do diagnóstico e mantida por uma semana após o início do quadro, pois reduz as taxas de ressangramento e a mortalidade. As opções mais utilizadas são as quinolonas e as cefalosporinas. Os esquemas mais empregados são a administração de norfloxacino 400 mg, a cada 12 horas, por via oral, ou ceftriaxona 1 g, a cada 12 horas, por via intravenosa[1].

Quando há recorrência precoce do sangramento pode-se tentar repetir os tratamentos farmacológico e endoscópico combinados mais uma vez. Para o resgate em casos de insucesso, há duas opções: a cirurgias de derivação portal (derivação esplenorrenal distal ou anastomose portocava calibrada) ou a colocação de TIPS.

As cirurgias de derivação podem ser consideradas para pacientes com função hepática ainda preservada (tipicamente classificados como Child A) e evitadas em pacientes descompensadas (Child B ou C). Entretanto, são empregadas raramente na atualidade e quase todas as indicações foram substituídas pela uso do TIPS. Dados preliminares demonstram que pacientes que foram hospitalizados com sangramento agudo e que apresentam alto risco de falência de tratamento (classificados como Child B com sangramento ativo ou Child C) podem se beneficiar da indicação mais precoce do TIPS, nas primeiras 72 horas, mesmo que o sangramento tenha sido inicialmente controlado. Para esses pacientes, o TIPS precoce reduz as taxas de falência de tratamento e a mortalidade.

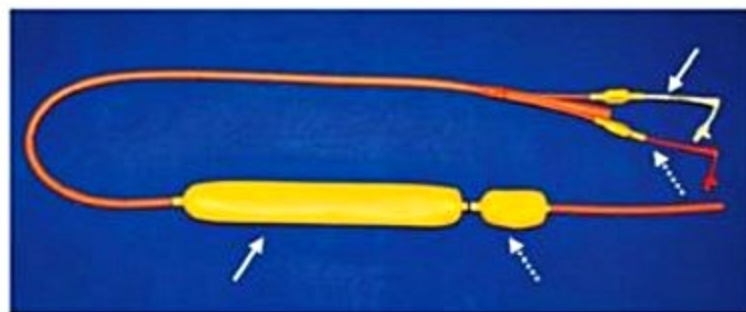



Figura 8. Balão de Sangstaken-Blakemore. Via esofágica (seta cheia) e gástrica (seta pontilhada).

Hemorragia digestiva alta não varicosa

A estratificação do risco é recomendada como medida inicial da avaliação do paciente.[7] Escores validados internacionalmente estão disponíveis para ajudar a classificar o paciente em baixo e alto risco e auxiliar na decisão quanto à necessidade de hospitalização, alta precoce e possivelmente quanto ao momento ideal para indicar endoscopia. O escore de Rockall[3] é calculado usando-se variáveis obtidas tanto antes quanto depois do resultado da endoscopia. O escore de Glasgow Blatchford[8] foi desenvolvido para predizar a necessidade de intervenção, isto é, transfusões, terapia endoscópica e cirurgia. A sua maior vantagem está no fato de usar somente variáveis clínicas e laboratoriais. As Tabelas 4 e 5 apresentam os dois escores.

O tratamento específico depende da etiologia, porém, independentemente da causa, a abordagem endoscópica está sempre indicada e deve ser realizada preferencialmente nas horas iniciais ao sangramento. A injeção de agentes hemostáticos (adrenalina, oleato de etanolamina) e os métodos térmicos (eletrocoagulação monopolar e bipolar, coagulação com plasma de argônio, *heater probe* e *laser*) e mecânicos (hemoclipes, *endoloops*, ligadura elástica) podem ser empregados de forma isolada ou combinada. A Figura 9 mostra os métodos endoscópicos comumente utilizados para hemostasia.

Na hemorragia por úlcera péptica, o melhor tratamento envolve a combinação de terapia endoscópica, os inibidores de bomba de prótons por via intravenosa contínua e a pesquisa e erradicação do *Helicobacter pylori*. Em relação à endoscopia, está comprovado que a associação de dois métodos hemostáticos (injeção ou térmico ou mecânico) é mais efetiva no controle do sangramento e na prevenção da recidiva que qualquer método utilizado isoladamente. Os inibidores de bombas de prótons são considerados mais eficazes que os antagonistas do receptor H2[9,10] e tem sido administrados após a endoscopia diagnósica ou terapêutica. Seu uso rotineiro resulta em menores taxas de transfusões de hemocomponentes, redução da recorrência do sangramento e da necessidade de tratamento cirúrgico de resgate. Embora não haja definição quanto ao melhor esquema, qual inibidor de bomba, via de administração ou duração, a maior parte das diretrizes recomenda o omeprazol, na dose de 80 mg em *bolus*, seguidos de 8 mg à hora em infusão contínua nas 72 horas subsequentes[9,11].

Como a infecção pelo *H. pylori* é o principal fator etiológico da úlcera duodenal, a sua erradicação reduz a recorrência da úlcera péptica e do sangramento[9-11]. Na falência do tratamento endoscópico e/ou farmacológico, indica-se intervenção cirúrgica.

Nos casos em que a endoscopia digestiva alta não evidenciou causa específica de sangramento, a investigação com outros métodos endoscópicos, tais como colonoscopia, enteroscopia e cápsula endoscópica, pode ser o passo seguinte. A angiografia da artéria mesentérica pode identificar o local do sangramento se houver hemorragia ativa, acima de 30 mL à hora, que permita o extravasamento do meio de contraste para o trato gastrintestinal. A angiografia com embolização de micropartículas e a infusão arterial contínua de agentes vasoativos podem controlar o sangramento. Outra opção diagnóstica é a cintilografia com hemácias marcadas, que é capaz de identificar sangramentos menos volumosos, caracteristicamente inferiores a 3 mL à hora.

Tabela 4. Variáveis utilizando o escore Blatchford (mínimo 0; máximo 23)

Pressão arterial sistólica	100-109 mmHg	1
	90-99 mmHg	2
	< 90 mmHg	3
Ureia sérica (mmol/L)	6,5-7,9	2
	8,0-9,9	3
	10,0-24,9	4
	≥ 25,0	6
Hemoglobina para homens (g/dL)	12,0-12,9	1
	10,0-11,9	3
	< 10	6
Hemoglobina para mulheres (g/dL)	10,0-11,9	1
	< 10,0	6
Outras variáveis	Frequência cardíaca ≥ 100 bpm	1
	Melena	1
	Síncope	2
	Doença hepática	2
	Insuficiência cardíaca	2

Tabela 5. Variáveis utilizando o escore Rockall (para clínicas ou pré-endoscopia varia de 0 a 7 e completo varia de 0 a 11)

Variáveis clínicas/pré-endoscopia		**Escore**
Idade	< 60	0
	60-79	1
	≥ 80	2
Choque	Ausência de choque	0
	FC > 100 bpm; PA > 100 mmHg	1
	Pressão arterial sistólica < 100 mmHg	2
Nenhuma comorbidade		0
Doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca, outras comorbidades importantes		2
Falência renal, falência hepática, malignidade		3
Variáveis endoscópicas		
Sem laceração de Mallory-Weiss		0
Úlcera péptica, doença erosiva, esofagite		1
Câncer gastrointestinal avançado		2
Úlcera de base limpa		0
Sangramento ativo, coágulo, vaso visível		2

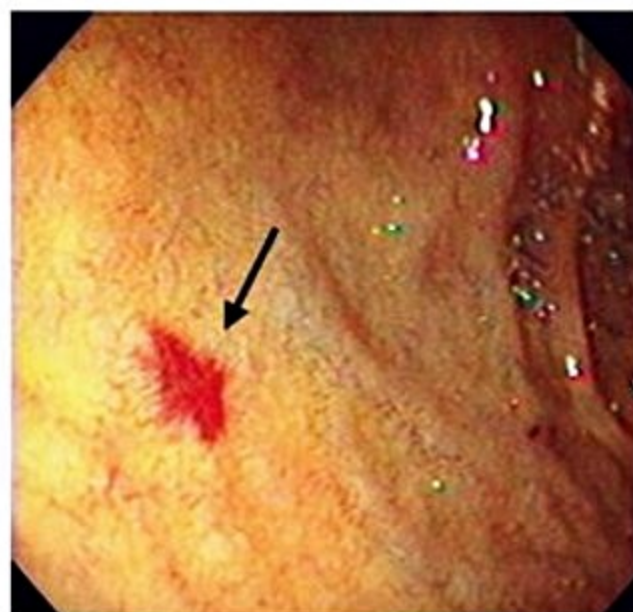
■ **Figura 9.** Métodos endoscópicos para hemostasia (da esquerda para a direita: *heater probe*, cateter injetor, *endoloop* e *hemoclip*).

Hemorragia digestiva baixa

Introdução

A hemorragia digestiva baixa (HDB) historicamente é definida como o sangramento originário distalmente ao ligamento de Treitz. Após o advento da enteroscopia, novas definições foram propostas, considerando hemorragia do intestino médio quando proveniente do intestino delgado e HDB, àquela originada distalmente à válvula ileocecal[12-14]. Essa terminologia, meramente anatômica, não altera a conduta frente ao sangramento digestivo baixo, pois o cólon e o reto são responsáveis por 80 a 90% e o intestino delgado por apenas 0,7 a 9% dos casos[12].

O quadro clínico é variável, com sintomas que vão desde perda de pequenas quantidades de sangue vermelho vivo, geralmente com as fezes (hematoquezia), até sangramento volumoso (enterorragia), o que pode provocar instabilidade hemodinâmica e necessidade de hemotransfusão. A HDB corresponde a 20% dos casos de hemorragia gastrointestinal e é mais frequente em idosos. Na maioria dos casos, o sangramento é autolimitado (de 80 a 90%) e apresenta taxa de mortalidade de 2 a 4%[12,13].

■ **Figura 10.** Doença diverticular.

■ **Figura 11.** Angiodisplasia.

Etiologia

A etiologia da HDB varia conforme a faixa etária. Os pacientes acima de 60 anos apresentam mais frequentemente sangramento por doença diverticular (Figura 10), angiodisplasia (Figura 11) e neoplasia colorretal (Figura 12); em pacientes mais jovens, a doença hemorroidária e a doença inflamatória intestinal são mais comuns. As causas mais comuns de hemorragia digestiva baixa estão listadas na Quadro 2[13,15].

■ **Figura 12.** Neoplasia de cólon com sangramento.

Avaliação clínica inicial

Sangramentos volumosos se traduzem clinicamente por instabilidade hemodinâmica manifestada por palidez, taquicardia (frequência cardíaca > 100 bpm), dispneia, taquipneia, hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90 mmHg) ou síncope.

Quadro 2. Causas mais comuns de hemorragia digestiva baixa
Doença diverticular dos cólons
Colite isquêmica
Angiodisplasia
Neoplasia colorretal
Hemorroidas
Pós-polipectomia
Colite actínica
Colite infecciosa
Colopatia induzida por anti-inflamatórios não esteroidais
Lesões de Dieulafoy
Divertículo de Meckel
Varizes retais
Fístula aortoentérica
Doença inflamatória intestinal

Na avaliação, devem-se questionar os seguintes aspectos: duração dos sintomas, recorrência, quantidade da perda sanguínea, mudança do hábito intestinal, antecedente de radioterapia, medicações associadas a maior risco de sangramento, como ácido acetilsalicílico e anticoagulantes orais, e antecedente de doenças gastrointestinais. Em geral, os pacientes com HDB não apresentam dor; entretanto uma história de dor abdominal, perda de peso, febre, diarreia ou suboclusão intestinal são informações importantes no diagnóstico diferencial de doença inflamatória, infecciosa ou neoplásica intestinal, como causa da hemorragia.

O exame físico deve incluir exame retal minucioso com inspeção da região perianal e toque para a caracterização da perda sanguínea e para o diagnóstico de patologias orificiais. Neoplasias malignas são acessíveis ao toque retal em até 40% dos casos.

A avaliação laboratorial mínima consiste em hemograma e coagulograma. Em sangramentos com instabilidade hemodinâmica, deve-se acrescentar a dosagem de eletrólitos, lactato e gasometria arterial.

Cerca de 10% dos pacientes com enterorragia volumosa e hipotensão apresentam o foco do sangramento no trato digestivo alto, por isso, a passagem de sonda nasogástrica (SNG) pode ser útil na localização do sítio de sangramento. A aspiração de líquido bilioso pela SNG praticamente afasta o diagnóstico de hemorragia digestiva alta. Entretanto, a ausência de bile ou sangue não exclui a origem no trato digestivo alto, embora a torne menos provável[13,15-20].

Diagnóstico

Colonoscopia

A colonoscopia é o procedimento de escolha. Além de segura, é eficaz na avaliação e no controle da HDB, pois permite localizar o sítio de sangramento em cerca de 80% dos casos, avaliar a presença de estigmas de sangramento, como hemorragia ativa, coágulos aderidos e vasos visíveis (Figura 13), e realizar a hemostasia[21]. O exame deve ser realizado preferencialmente após a limpeza do cólon, que pode ser feita por via oral ou por sonda nasoenteral ou ainda com uso de enemas. As soluções mais empregadas são polietileno glicol (PEG) ou manitol.

Enteroscopia

A enteroscopia está indicada naqueles pacientes cujo local de sangramento não foi identificado por endoscopia digestiva alta ou colonoscopia. Após a enteroscopia convencional (*push enteroscopy*), foram desenvolvidas novas técnicas de enteroscopia com duplo balão, com balão único e enteroscopia espiral. As técnicas atuais permitem a avaliação completa do intestino delgado[13,15-17]. O exame pode ser realizado retrogradamente pelo cólon até o íleo, o que permite avaliar toda a extensão do intestino delgado em tempo real. O método apresenta algumas vantagens em relação aos exames contrastados, à enteroscopia convencional e à cápsula endoscópica, como a possibilidade de realizar biópsias e intervenções terapêuticas. A principal desvantagem é o tempo necessário para o exame completo do intestino delgado, que pode ultrapassar 3 horas, requerendo anestesia geral. A enteroscopia pode ser realizada no período pré- ou intraoperatório[13-20].

Cápsula endoscópica

A indicação fundamental da cápsula é o exame do intestino delgado, particularmente nos casos de sangramento gastrintestinal obscuro. Identifica lesões em 55 a 65% dos casos[19,20]. A cápsula é composta por câmera e fonte de luz (Figura 14) e percorre o intestino delgado em cerca de quatro horas. As imagens geradas são transferidas para sensores abdominais por meio de radiofrequência.

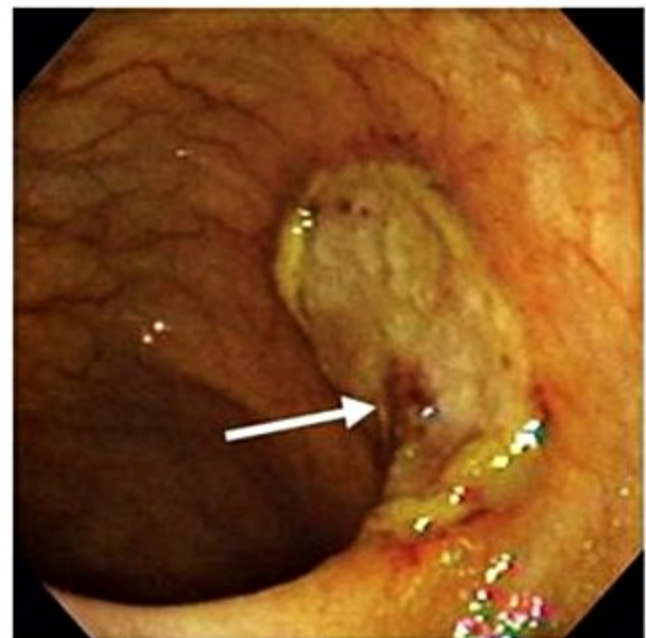



Figura 13. Úlcera de cólon com vaso visível (seta).

Apesar de gerar boas imagens, não é possível localizar precisamente o segmento do intestino delgado no qual se encontra a lesão identificada. Além disso, a cápsula não permite realizar biópsia nem intervenções terapêuticas. A grande vantagem é o seu caráter pouco invasivo. Está contraindicado em casos de suboclusão ou obstrução intestinal, pelo risco de impactação do dispositivo.

Angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC)

O aumento da disponibilidade da tomografia computadorizada de alta resolução associada à rápida infusão de contrastes iodados favoreceu a sua utilização mais ampla no manejo da HDB, para avaliação de alterações anatômica, tumores e divertículos. Estudos iniciais demonstram acurácia de 54 a 79% na localização do sangramento, 96% de especificidade, valor preditivo positivo de 95% e valor preditivo negativo de 100% na HDB aguda, com sangramento superior a 0,3 mL/minuto[22].

Arteriografia

Na vigência de hemorragia volumosa, a eficácia da colonoscopia é menor. Nesses casos, a arteriografia pode identificar o ponto de sangramento em 90% dos casos e permitir a embolização do vaso correspondente, reduzindo a necessidade de tratamentos cirúrgicos. Caracteristicamente, o sangramento detectável por arteriografia deve apresentar fluxo superior a 0,5 mL/minuto (30 mL/hora)[23-25]. Complicações como trombose arterial, reação ao contraste e insuficiência renal aguda são descritas.

Cintilografia

A cintilografia é uma técnica de medicina nuclear em que são usadas hemácias marcadas com Tc^{99m}. É mais sensível que a arteriografia na detecção de pequenos sangramentos, com sensibilidade em torno de 78%. Em geral, é utilizada antes da arteriografia por tratar-se de procedimento não invasivo e com baixa incidência de complicações. Entretanto, não pode ser usada como tratamento. Achados anormais devem ser confirmados e tratados por endoscopia, arteriografia ou cirurgia[13,20].

Figura 14. Cápsula endoscópica.

Enterografia por tomografia computadorizada e enterografia por ressonância magnética

Na HDB, são utilizados na investigação dos casos de hemorragia de causa obscura. Entretanto, a cápsula endoscópica mostrou-se superior na identificação de lesões na maioria dos pacientes com enterografia por tomografia com resultados negativos. São comumente usados na detecção de estenoses, fístulas e avaliação do comprometimento transmural e extramural na doença de Crohn e de pequenos tumores.

Tratamento

Medidas iniciais

Do mesmo modo que no sangramento digestivo alto, devem-se instituir medidas com o propósito de realizar a reposição volêmica e corrigir os distúrbios associados. A transfusão de concentrado de hemácias é necessária para manter a hemoglobina entre 8 e 9 g/dL. A coagulopatia (INR > 1,5, fibrinogênio < 100 mg/dL ou plaquetas < 50.000) pode requerer tratamento com plasma fresco ou concentrado protrombínico, crioprecipitado ou ainda a transfusão de plaquetas. A anticoagulação de agentes orais pode ser revertida com plasma fresco e vitamina K.

O uso de drogas específicas para tratamento da hemorragia digestiva baixa ainda permanece controverso. Drogas usadas no tratamento da angiodisplasia, como estrógenos, parecem ineficazes na vigência de sangramento. Não existem evidências que apoiem o uso de octreotida no manejo da hemorragia digestiva baixa não relacionada à hipertensão portal[13-20].

Tratamento específico

Parte considerável dos métodos utilizados para o diagnóstico permite a realização de intervenções terapêuticas.

As técnicas hemostáticas utilizadas em colonoscopia variam conforme a etiologia do sangramento e estão descritas no Quadro 3. A Figura 9 ilustra os principais métodos endoscópicos para hemostasia. A Figura 15 descreve o tratamento da HDB[13-20].

Quadro 3. Métodos para tratamento endoscópico da HDB

Procedimentos térmicos	Eletrocoagulação monopolar/bipolar/multipolar
	Termocoagulação: *heater probe*
	Coagulação com *laser*
	Plasma de argônio
Procedimentos de injeção	Adrenalina, soro fisiológico
	Etanolamina, álcool absoluto, polidocanol
	Adesivos tissulares (cianoacrilato)
	Cola de fibrina
Procedimentos mecânicos	Hemoclip, *endoloop*, ligaduras elásticas

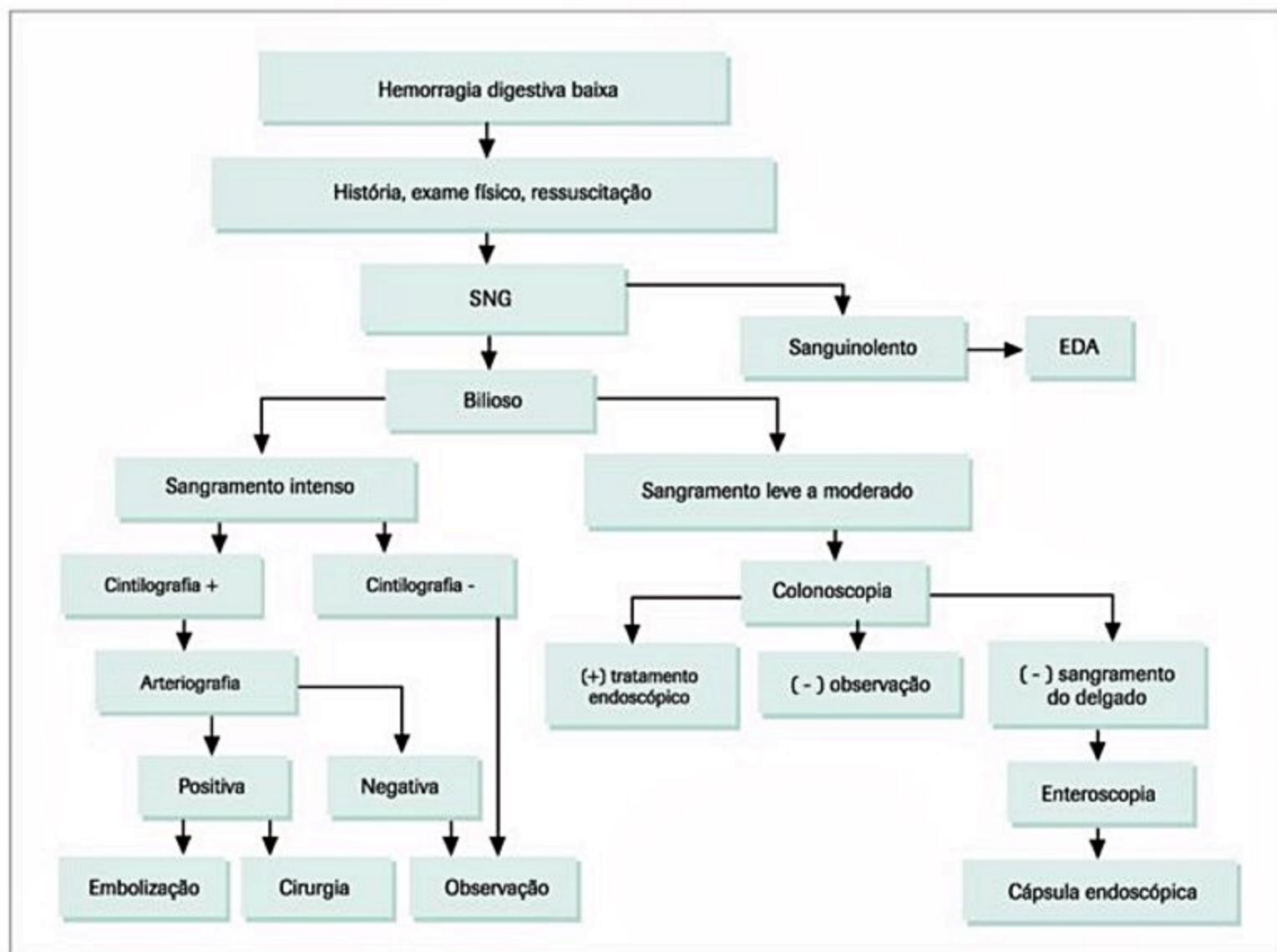



Figura 15. Algoritmo para o manejo da hemorragia digestiva alta.

A hemostasia durante a arteriografia pode ser feita pela infusão intra-arterial de vasopressina ou por embolização arterial. A infusão de vasopressina deve ser iniciada assim que o ponto de sangramento seja identificado. Após a infusão, ocorre vasoconstrição arterial e contração intestinal, diminuindo o fluxo sanguíneo para a região acometida. Durante a infusão, o paciente deve ser mantido em unidade de terapia intensiva e devidamente monitorado, pois há risco de isquemia miocárdica, isquemia periférica, hipertensão e arritmia associadas ao uso desse vasoconstritor. Apresenta eficácia hemostática em torno de 80%, porém ocorre ressangramento em cerca de 50% dos casos e por isso é pouco utilizada. A embolização arterial é realizada pela infusão de substâncias ou materiais não absorvíveis no vaso acometido, provocando sua oclusão e posterior reação inflamatória local. A embolização superseletiva, além de diminuir a mortalidade, está associada à menor incidência de isquemia e infarto mesentérico[23,25].

Cerca de 10% dos casos de HDB necessitam de tratamento cirúrgico. A indicação clássica é na vigência de sangramento com instabilidade hemodinâmica, necessitando de transfusão de mais de seis unidades de concentrado de hemácias em 24 horas ou no sangramento persistente ou recorrente[16,17].

A localização do sangramento por arteriografia no pré-operatório permite realizar ressecções intestinais segmentares. Todavia, a recorrência do sangramento pode chegar a 14% após colectomia segmentar orientada por arteriografia[23]. Se o local de sangramento não for localizado por arteriografia, a colectomia total parece ser a melhor opção, apresentando recorrência do sangramento em menos de 1% dos casos.

Sangramento gastrintestinal obscuro

Definições

O sangramento persistente ou recorrente que apresenta investigação inicial por endoscopia digestiva alta e colonoscopia inconclusivas é definido como obscuro. Pode ser oculto ou visível, conforme definição apresentada no Quadro 4[26,27].

Etiologia

O local mais comum do sangramento obscuro é o intestino delgado. Entretanto, a origem pode estar no trato digestivo alto, apesar de a avaliação endoscópica ini-

Quadro 4. Definições de sangramento obscuro

Sangramento oculto	Sangramento oculto manifestado por anemia por deficiência de ferro e/ou sangue oculto positivo nas fezes, com origem não identificada por endoscopia digestiva alta e colonoscopia
Sangramento visível	Vômitos ou fezes com sangue vermelho vivo, de origem não identificada por endoscopia digestiva alta e colonoscopia

cial ter sido negativa. Independentemente da localização no trato digestivo, a etiologia mais comum de sangramento obscuro é a angiodisplasia[26-29]. As etiologias mais comuns estão listadas no Quadro 5.

Quadro 5. Causas de sangramento obscuro

Doenças pépticas
Úlcera de Cameron (associada à hérnia hiatal de grandes proporções)
Varizes esofagianas ou gástricas
Ectasia vascular antral
Gastropatia hipertensiva
Varizes retais e de intestino delgado
Angiodisplasia
Tumores benignos e malignos
Lesões de Dieulafoy
Divertículo de Meckel
Doença de Crohn do intestino delgado
Úlceras colônicas solitárias
Fístula aortoentérica

Manejo de pacientes com sangramento gastrintestinal obscuro

Exames como enteroscopia, cápsula endoscópica, enteroscopia com duplo balão, cintilografia ou arteriografia são indicados na investigação do sangramento obscuro[23,24]. Se mesmo após essa investigação a origem do sangramento não for encontrada e o paciente permanecer com sangramento visível ou com necessidade de hemotransfusão, a abordagem cirúrgica deve ser considerada. A realização de enteroscopia no intraoperatório facilita o diagnóstico das lesões, com sensibilidade em torno de 55 a 75% dos casos de sangramento obscuro[26-29]. A Figura 16 mostra a investigação e o tratamento do sangramento gastrintestinal obscuro.

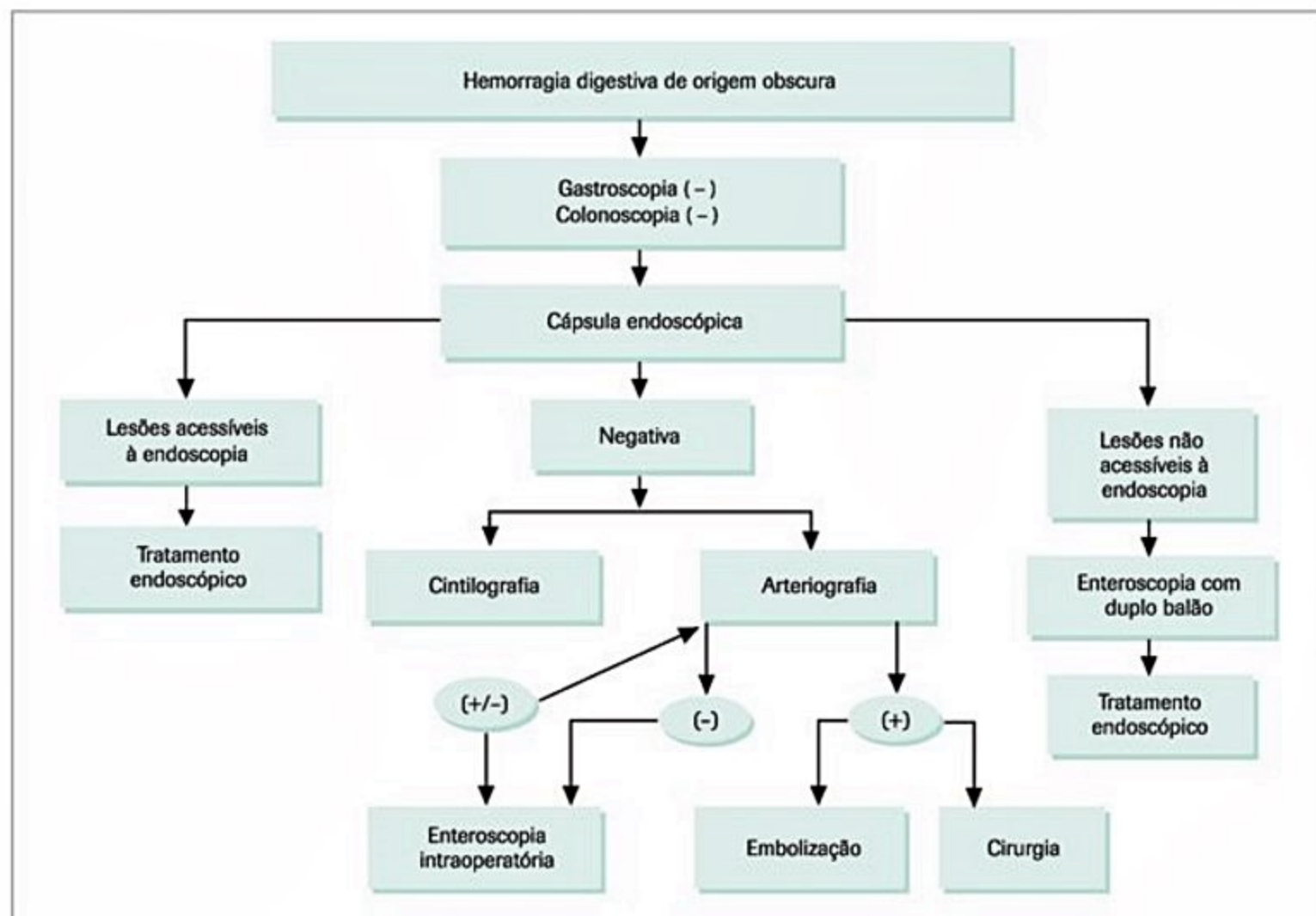



Figura 16. Algoritmo no sangramento gastrintestinal obscuro.

Considerações finais

O sangramento gastrintestinal está associado a altas morbidade e mortalidade, principalmente nos pacientes com cirrose.

No atendimento inicial, devem ser observados sinais e sintomas indicativos de perda sanguínea significativa. A abordagem inicial visa à reposição volêmica e à estabilização hemodinâmica, seguida por exames complementares para identificar a causa do sangramento e realizar a terapêutica adequada.

Na hemorragia varicosa, o tratamento de primeira linha consiste no uso de drogas vasoativas associado à terapêutica endoscópica com ligadura elástica das varizes esofagianas. Nas varizes gástricas, a melhor opção endoscópica é a obliteração do vaso com cianoacrilato. A profilaxia com antibióticos é conduta obrigatória na vigência do sangramento varicoso, pois reduz o ressangramento e a mortalidade.

Na hemorragia não varicosa, os métodos endoscópicos devem ser utilizados preferencialmente de forma combinada.

Na hemorragia digestiva baixa, a colonoscopia é o procedimento inicial de escolha para localizar o local de sangramento e realizar a hemostasia. Entretanto, na vigência de sangramentos volumosos e ativos, a melhor opção é a arteriografia.

Nos casos de hemorragia digestiva baixa, em que a investigação inicial foi negativa, são indicados outros métodos, como enteroscopia, cápsula endoscópica e cintilografia.

O intestino delgado é o local mais comum de sangramento digestivo obscuro.

Referências bibliográficas

1. De Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010;53(4):772-8.
2. Marek TA. Gastrointestinal bleeding. Endoscopy. 2001;33(11):920-9.
3. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment following acute gastrointestinal haemorrhage. Gut. 1996;38(3):316-21.
4. Yoannou G, Doust J, Rockey DC. Terlipressin for acute esophageal variceal hemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(1):CD002147.
5. D'Amico G, Pietrosi G, Tarantino I, Pagliaro L. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for variceal bleeding in cirrhosis: a Cochrane meta-analysis. Gastroenterology. 2003;124(5):1277-91.
6. Escorsell A, Bandi JC, Andreu V, Moitinho E, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Desensitization to the effects of intravenous octreotide in cirrhotic patients with portal hypertension. Gastroenterology. 2001;120(1):161-9.
7. Rollhauser C, Fleischer DE. Nonvariceal gastrointestinal bleeding. Endoscopy. 2002;34:111-8.
8. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. Lancet. 2000;356:1318-21.
9. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. Gut. 2002;51(Suppl IV):iv1-iv6.
10. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. N Engl J Med. 2000;343(5):310-6.
11. Barkun A, Bardou M, Marshall, MD JK; Nonvariceal Upper GI Bleeding Consensus Conference Group. Consensus Recommendations for Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Ann Intern Med. 2003;139(10):843-9.
12. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal haemorrhage: a population-based study. Am J Gastroenterol. 1997;92:419-24.
13. ASGE Standards of Practice Committee, Pasha SF, Shergill A, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early D, et al. The role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. Gastrointest Endosc. 2014;79(6)875-82.
14. Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term. Endoscopy. 2006;38:73-5.
15. Marion Y, Lebreton G, Le Pennec V, Hourna E, Viennot S, Alves A. The management of lower gastrointestinal bleeding. J Visc Surg. 2014;51(3):191-201.
16. Feinman M, Haut E. Lower gastrointestinal bleeding. Surg Clin N Am. 2014;94:55-63.
17. Raphaeli T, Menon R. Current treatment of lower gastrointestinal hemorrage. Clin Colon Rectal Surg. 2012;25:219-27
18. Hoedema RE, Luchtefeld MA. The management of lower gastrointestinal haemorrhage. Dis Colon Rectum. 2005;48:2010-24.
19. Farrell JJ, Friedman LS. Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:1281-98.
20. Rockey DC. Lower gastrointestinal bleeding. Gastroenterology. 2006;130:165-71.
21. Chaudhry V, Hyser MJ, Gracias VH, Gau FC. Colonoscopy: the initial test for acute lower gastrointestinal bleeding. Am Surg. 1998;64:723-8.
22. Artigas JM, Martí M, Soto JA, Esteban H, Pinilla I, Guillén E. Multidetector CT angiography for acute gastrointestinal bleeding: technique and findings. Radiographics. 2013;33(5):1453-70.
23. Yap F, Omene B, Patel M, Yohannan T, Minocha J. Transcateter embolotherapy for gastrointestinal bleeding: a single center review. Dig Dis Sci. 2013;58:1976-84.
24. Luchtefeld MA, Senagore AJ, Szomstein M, Federson B, Van Erp J, Rupp S. Evaluation of transarterial embolization for lower gastrointestinal bleeding. Dis Colon Rectum. 2000;43:532-4.
25. Parkes BM, Obeid FN, Sorensen VJ, Horst HM, Fath JJ. The management of massive lower gastrointestinal bleeding. Am Surg. 1993;59:676-8.
26. Suárez BG, Galter S. Outras causas de hemorragia digestiva no varicosa: hemorragia de origen desconocido. In: Balanzó J. (org.) Hemorragia digestiva. Barcelona: Marge Medica Books; 2006. pp.207-22.
27. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. Gastroenterology. 2007;133:1697-717.
28. Gralnek IM. Obscure-overt gastrointestinal bleeding. Gastroenterology. 2005;128:1424-30.
29. Leighton JA, Sharma VK, Hentz JG, Musil D, Malikowski MJ, McWane TL, Fleischer DE. Capsule endoscopy versus push enteroscopy for evaluation of obscure gastrointestinal bleeding with 1-year outcomes. Dig Dis Sci. 2006;51:891-99.

11 Doenças Pancreáticas

Dulce Reis Guarita
Guilherme Eduardo Gonçalves Felga
Maira Andrade Nacimbem Marzinotto
Ana Cristina de Sá Teixeira
Martha Regina Arcon Pedroso
Carlos de Barros Mott

SUMÁRIO

Anormalidades do desenvolvimento da glândula pancreática

Pancreas divisum

O *pancreas divisum* resulta da ausência da fusão entre os ductos pancreáticos das porções ventral e dorsal do pâncreas durante o segundo mês de gestação[1]. Como consequência dessa anormalidade, a maior parte da secreção exócrina escoa pelo ducto pancreático acessório (de Santorini) até a papila duodenal menor. Trata-se da anomalia pancreática congênita mais comum, ocorrendo em 2 a 7% dos pacientes submetidos à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).

A relevância clínica do *pancreas divisum* é desconhecida, não havendo consenso se seria uma variação anatômica ou uma anomalia responsável pela ocorrência de pancreatite aguda recorrente[2]. Como apenas 5% dos portadores da anormalidade apresentam sintomas pancreáticos, acredita-se que, quando isso ocorre, seja necessário que a papila menor possua um orifício tão estreito que provoque hipertensão ductal ou que esses pacientes apresentem mutações no gene CFTR, relacionado à fibrose cística, o que tornaria a secreção pancreática mais espessa que o habitual.

Pacientes com pancreatite aguda recorrente por *pancreas divisum* apresentam pancreatites agudas leves entre 30 e 40 anos. A CPRE e a colangiopancreatografia por ressonância magnética permitem o diagnóstico, demonstrando o *pancreas divisum* e, ocasionalmente, alterações ductais compatíveis com o diagnóstico de pancreatite crônica.

Pacientes sintomáticos são candidatos a intervenções que facilitem a drenagem da papila menor, sendo que procedimentos endoscópicos, como esfincterotomia endoscópica ou colocação de endopróteses no ducto de Santorini[3], podem ser tentados antes da esfincteroplastia cirúrgica da papila menor.

Pâncreas anular

O pâncreas anular é uma anormalidade caracterizada pela presença de tecido proveniente do broto ventral do pâncreas envolvendo circunferencialmente a segunda porção do duodeno e ocorre em um a cada 20 mil nascimentos. A sua apresentação clínica é bimodal, com um pico em neonatos e outro em adultos entre 40 e 50 anos de idade[4]. Na infância, o quadro clínico se caracteriza por obstrução intestinal alta, com náuseas e vômitos precoces, deficiência de crescimento e, com frequência, anormalidades congênitas outras, como divertículo de Meckel. Os adultos se queixam, habitualmente, de epigastralgia, vômitos frequentes e, algumas vezes, podem ser observadas estenoses duodenais, úlceras duodenais ou sinais de pancreatite aguda ou crônica.

O diagnóstico se faz pela combinação dos achados do exame contrastado de estômago e duodeno, da tomografia computadorizada de abdome e da CPRE. No entanto, em até 50% dos só é possível realizar o diagnóstico com a exploração cirúrgica. O tratamento desses pacientes é eminentemente cirúrgico, com o intuito de restabelecer o trânsito intestinal, habitualmente com cirurgias de *bypass*.

Pâncreas ectópico

Tecido pancreático ectópico é comum e pode ocorrer em diversas localizações ao longo do trato gastrintestinal, sendo mais encontrado em estômago, duodeno, jejuno proximal e íleo. A maior parte do tecido pancreático ectópico é funcional, mas os pacientes, habitualmente, são assintomáticos, sendo tal condição um achado de endoscopia, cirurgia ou autópsia.

Doenças pancreáticas hereditárias

O pâncreas é um órgão de localização privilegiada, pois sua condição retroperitoneal torna-o pouco acessível a afecções traumáticas, seu sistema de esfincteres impede o acesso do conteúdo duodenal a seu interior e as características de seu suprimento vascular e drenagem linfática impedem que tenha contato com produtos de detoxificação oriundos do intestino delgado e do cólon. Por esse motivo, a etiologia das doenças pancreáticas é motivo de intensa pesquisa.

A compreensão crescente a respeito do genoma humano e a disponibilização de técnicas de biologia molecular evidenciaram que algumas das pancreatopatias mais comuns possuem base genética bem estabelecida.

Pancreatite hereditária

A pancreatite hereditária caracteriza-se pela ocorrência de pancreatites agudas recorrentes, frequentemente levando a alterações parenquimatosas e ductais compatíveis com uma pancreatite crônica. O gene do tripsinogênio catiônico (PRSS1)[5] é considerado o principal responsável pela doença, mas deve-se ressaltar que, provavelmente, não é o único. A mutação do PRSS1 provoca alteração na conformação espacial da molécula de tripsina, facilitando a ativação intra-acinar do tripsinogênio ou retardando a inativação da tripsina.

Do ponto de vista clínico, a principal manifestação fenotípica da mutação do PRSS1 é a pancreatite aguda recorrente. Homens e mulheres são afetados de modo semelhante e os sintomas tendem a surgir entre 10 e 15 anos de idade, podendo fazê-lo mais tarde. Gravidade e frequência dos casos são variáveis, podendo haver desde pacientes oligossintomáticos até aqueles com pancreatites agudas graves e complicações diversas.

Quanto à história natural da doença, desconhece-se o momento em que uma pancreatite aguda recorrente se transforma em uma pancreatite crônica, mas o risco de insuficiências exócrina ou endócrina sintomáticas aumenta progressivamente com o envelhecimento, bem como o de câncer de pâncreas. Esses pacientes apresentam maior incidência desta neoplasia. Alguns estudos colocam o risco de cancer de pâncreas cerca de 50 vezes superior nos casos de pancreatite hereditária. Os casos surgem, em média, vinte anos mais cedo do que nos indivíduos sem a mutação. Adição de outros fatores de risco, como tabagismo, potencializa ainda mais a associação.

Pancreatite familiar

Pancreatite familiar é o termo utilizado para descrever as pancreatites de qualquer causa que ocorrem em uma mesma família em incidência superior à que se poderia esperar na população em geral. As principais mutações associadas a esta forma de pancreatite são a do gene CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) e a do SPINK1 (*serine protease inhibitor, Kazal type* 1)[6,7]. A mutação do CFTR reduz a capacidade de secreção iônica através das membranas das células ductais pancreáticas, reduzindo o efluxo de enzimas a partir do sistema ductular, o que favoreceria sua ativação prematura. A mutação do SPINK1 leva à produção de uma antitripsina pancreática com função comprometida, incapaz de combater os efeitos da tripsina ativada sobre o epitélio ductal pancreático.

Pacientes portadores dessas mutações apresentam pancreatite aguda ou crônica agudizada, sem etiologia evidente, e com início precoce, na maioria das vezes em torno de 13 anos de idade, sendo o curso clínico e o tratamento semelhantes aos das demais formas de pancreatite crônica.

Síndrome de Shwachman-Diamond

Trata-se de raro distúrbio autossômico recessivo caracterizado por insuficiência pancreática exócrina, anormalidades hematológicas e anormalidades esqueléticas. A maioria desses pacientes é portadora do gene da síndrome de Shwachman-Bodian-Diamond (SBDS), e sua presença resulta em um defeito das células acinares que reduz a síntese de zimogênios e promove insuficiência pancreática[8].

A insuficiência pancreática manifesta-se ainda durante o primeiro ano de vida com diarreia disabsortiva e déficit de crescimento, mas pode haver alguma melhora com o envelhecimento. As manifestações hematológicas mais comuns são neutropenia, que pode ocorrer de maneira cíclica, trombocitopenia e anemia. Até 1/3 dos pacientes apresentam síndrome mielodisplásica e 10% podem evoluir para leucemia. As alterações ósseas incluem condrodisplasia metafisária e disostose, principalmente em tíbia proximal e na cabeça do fêmur, o que leva, muitas vezes, à baixa estatura.

Pancreatite aguda

A pancreatite aguda corresponde à inflamação aguda do pâncreas, podendo envolver tecidos peripancreáti-

cos ou órgãos a distância[9]. É uma doença comum e com amplo espectro de apresentação, havendo desde formas leves, mais comuns e que respondem bem ao tratamento conservador, a formas graves, que requerem internações prolongadas em unidades de terapia intensiva, uso de antimicrobianos de amplo espectro e intervenções cirúrgicas. Morbidade e mortalidade são baixas nos casos leves (cerca de 3%) e elevadas nos graves (até 35% de mortalidade em algumas casuísticas), sobretudo naqueles com necrose pancreática infectada. Para a distinção entre as duas formas, utilizam-se critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos isolados ou agrupados sob a forma de escores prognósticos.

Apesar de sua frequência elevada, morbidade e mortalidade, a fisiopatologia da pancreatite aguda é mal conhecida e as evidências de um tratamento ideal são poucas.

A classificação mais amplamente adotada para estudo das pancreatites agudas é a classificação de Atlanta[9].

Dados epidemiológicos

A incidência da pancreatite aguda varia de 4,8 a 24,2 casos/100.000 habitantes em países desenvolvidos, mas não há dados concretos a respeito de sua incidência no Brasil.

A mortalidade na pancreatite aguda respeita um padrão bimodal: nas primeiras duas semanas, decorre da resposta inflamatória sistêmica e das disfunções orgânicas por ela induzidas. Após esse período, costuma ocorrer por causa das complicações infecciosas da doença. Melhor conhecimento da fisiopatologia da pancreatite aguda e desenvolvimento e implementação de novas medidas terapêuticas reduziram a mortalidade nos casos graves, embora ela ainda atinja 35% em algumas casuísticas. É importante ressaltar que as pancreatites graves são, geralmente, de etiologia biliar.

Etiologia

As causas mais importantes de pancreatites agudas encontram-se no Quadro 1.

Litíase biliar

A migração de cálculos biliares é a principal causa de pancreatite aguda, correspondendo a aproximadamente 40% dos casos[10]. O mecanismo pelo qual os cálculos provocam a pancreatite aguda é desconhecido, mas as hipóteses mais prováveis são a passagem de um cálculo gerando edema transitório da papila, com discreta obstrução à drenagem do ducto pancreático principal e, durante a passagem do cálculo através da ampola, a possibilidade de refluxo de bile face à obstrução transitória.

Apesar da litíase biliar ser a principal causa de pancreatite aguda, apenas 3 a 7% dos pacientes portadores de cálculos desenvolvem a doença, sendo os principais fatores de risco para sua ocorrência o sexo masculino e os cálculos menores do que 5 mm. Um dado interessante é que a pancreatite biliar é mais comum em mulheres, pois a litíase é muito mais comum entre elas do que entre os homens.

Quadro 1. Pancreatites agudas e suas principais causas

Mecânicas	Cálculos biliares, lama biliar, ascaridíase, neoplasias pancreáticas, neoplasias periampulares, disfunção do esfíncter de Oddi
Tóxicas	Etanol, metanol, veneno de escorpião, inseticidas, organofosforados
Metabólicas	Hipertrigliceridemia (tipos I, IV e V), hiperquilomicronemia, hipercalcemia
Infecções	Caxumba, Coxsackie, hepatite B, CMV, varicela-zoster, HSV, HIV, *Mycoplasma* sp., *Legionella* sp., *Leptospira* sp., *Salmonella* sp., *Aspergillus* sp., *Toxoplasma* sp., *Cryptosporidium* sp., *Campylobacter jejunii*, *Mycobacterium*
Iatrogenia	Pós-CPRE, pós-cirurgia
Anormalidades congênitas	*Pancreas divisum*, coledococele tipo V
Vasculares	Isquemia (hipoperfusão após circulação extracorpórea), vasculites (p. ex., PAN, LES)
Miscelânea	Gravidez, traumas contusos no andar superior do abdome, transplante renal, deficiência de alfa-1-antitripsina, úlcera péptica terebrante, doença de Crohn, hipotermia, fibrose cística, síndrome de Reye

O barro biliar é uma suspensão viscosa de bile na vesícula biliar que pode conter cálculos pequenos ou microlitíase (cálculos < 3 mm). A ultrassonografia permite sua identificação, embora possa ser difícil identificar microcálculos em meio à lama biliar. Em geral, surge em indivíduos com estase biliar funcional ou mecânica. Não há estudos adequadamente delineados associando a presença desses achados com a ocorrência de pancreatite aguda, mas a sua incidência nos portadores de pancreatite aguda idiopática é de, aproximadamente, 70%; colecistectomia e uso de ácido ursodeoxicólico reduzem a sua incidência.

Álcool

Na literatura, o álcool é responsabilizado por 30% das pancreatites agudas, afetando, predominantemente, homens jovens com relato de consumo alcoólico abusivo. De modo geral, pacientes que apresentam pancreatite aguda por álcool já possuem, na maioria das vezes, evidências funcionais ou morfológicas de pancreatite crônica, de tal maneira que é inadequado usar a designação pancreatite aguda, devendo-se classificá-la como pancreatite crônica agudizada[11] ou crise de agudização de uma pancreatite crônica.

Hipertrigliceridemia

Esta é uma importante causa de pancreatite aguda não traumática em pacientes sem litíase biliar ou antecedentes de uso de álcool. Os pacientes apresentam, geralmente, um soro lipêmico (Figura 1) em razão de níveis de triglicerídeos plasmáticos superiores a 1.000 mg/dL,

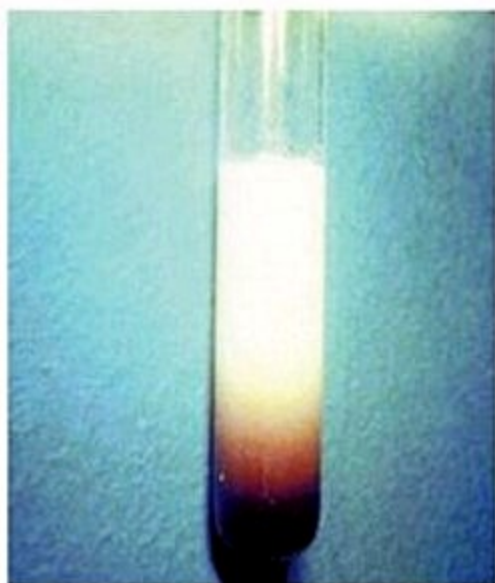



Figura 1. Soro de paciente portador de pancreatite aguda por hiperlipidemia.

havendo claro predomínio de VLDL e quilomicra. O mecanismo pelo qual a lesão pancreática ocorre não é bem conhecido, mas parece decorrer da liberação de ácidos graxos livres com lesão direta das células acinares pancreáticas e do endotélio.

A maioria dos adultos com pancreatite aguda por hipertrigliceridemia apresenta hiperlipidemia dos tipos I, II ou V, segundo a classificação de Fredrickson e Lees. É importante pesquisar a ocorrência de hiperlipidemia secundária a medicamentos (estrógenos, tamoxifeno, inibidores de protease, corticosteroides etc.), diabetes, hipotireoidismo, síndrome nefrótica e outras causas de hiperlipidemia. De maneira geral, três tipos de pacientes apresentam pancreatite aguda por hipertrigliceridemia: diabéticos mal controlados com antecedente de hipertrigliceridemia, alcoolistas com hipertrigliceridemia e indivíduos magros, não diabéticos e não alcoolistas, com hipertrigliceridemia induzida por drogas. Nesse último caso, a chance de ocorrência de uma pancreatite aguda é maior se houver hipertrigliceridemia de base.

Hipercalcemia

Trata-se de causa rara para pancreatite aguda. A doença surge pela deposição excessiva de cálcio no ducto pancreático com ativação prematura do tripsinogênio. Pode ocorrer em pacientes com hiperparatireoidismo, hipercalcemia paraneoplásica, sarcoidose, toxicidade por vitamina D ou no intraoperatório de cirurgias cardíacas, durante as quais utiliza-se, rotineiramente, infusão de altas doses de cálcio.

Drogas

Medicamentos são uma causa incomum para pancreatite aguda, respondendo por aproximadamente 1,4% dos casos. Apesar de sua baixa frequência, são um problema emergente, pois acreditar-se que tais pancreatites agudas são subestimadas, uma vez que, para seu diagnóstico, é necessário alto índice de suspeita. Além disso, casos leves podem não ser reconhecidos, pois a amilase não é dosada de modo rotineiro, como o são as aminotransferases, o período de latência entre a exposição à droga e o efeito adverso é variável entre os indivíduos e as medicações, e muitos casos de pancreatite aguda são erroneamente atribuídos ao etanol ou à litíase biliar[12].

Os mecanismos responsáveis pela pancreatite aguda medicamentosa são variáveis, incluindo efeito tóxico direto da droga, reações de hipersensibilidade ou efeito tóxico indireto, mediado por hipertrigliceridemia ou outras anormalidades metabólicas. As principais drogas relacionadas às pancreatites agudas encontram-se no Quadro 2.

Infecções

Vários agentes infecciosos são potenciais causadores de pancreatite aguda, mas a frequência com que isso ocorre é desconhecida. O diagnóstico etiológico, nesses casos, é complexo e depende da definição do quadro de pancreatite paralelamente à definição da existência da infecção. Pancreatite aguda de causa infecciosa deve ser cogitada se o paciente apresentar a síndrome causada pelo agente infeccioso, o que ocorre na maioria dos casos.

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

O quadro de pancreatite aguda pode ser observado após 5% das CPRE diagnósticas e 7% das CPRE terapêuticas. Os principais fatores de risco para sua ocorrência são história pregressa de pancreatite, sexo feminino, bilirrubinas séricas normais, ausência de pancreatite crônica, canulação difícil, dilatação biliar por balão, esfincterotomia, múltiplas injeções de contraste e suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi.

Tumores

Quaisquer tumores pancreáticos ou papilares que provoquem obstrução à drenagem do suco pancreático

Quadro 2. Drogas e pancreatites agudas

Sabidamente associadas	Antirretrovirais: didanosina, pentamidina Antimicrobianos: sulfonamidas, tetraciclinas Diuréticos: furosemida, tiazídicos Drogas usadas nas doenças inflamatórias intestinais: sulfassalazina, mesalazina Imunossupressores e quimioterápicos: L-asparginase, azatioprina, 6-MP, corticosteroides, citarabine Drogas neuropsiquiátricas: ácido valproico AINH: sulindac, salicilatos Outras: estrógenos, cálcio, opiáceos, antimoniais pentavalentes
Provavelmente associadas	Antirretrovirais: lamivudina Antimicrobianos: rifampicina, eritromicina AINH e acetaminofeno Outras: octreotide, carbamazepina, inibidores da HMG-CoA redutase, acetaminofen, interferon alfa-2b, enalapril, cisplatina, fenformin
Possivelmente associadas	Metildopa, metronidazol, clozapina, cimetidina

podem levar a quadros de pancreatite aguda, sobretudo em indivíduos acima dos 40 anos de idade e o comprometimento agudo do pâncreas pode ser até mesmo a primeira manifestação da neoplasia. Adenocarcinomas e neoplasias intraductais mucinosas do pâncreas são as principais responsáveis por tais quadros.

Fisiopatologia

Pancreatites agudas têm como evento inicial a ativação prematura do tripsinogênio no interior das células pancreáticas em quantidades suficientes para superar os mecanismos de defesa capazes de proteger o pâncreas da tripsina ativada. O resultado disso é a ativação seriada dos demais zimogênios e da fosfolipase A2, promovendo a autodigestão do parênquima pancreático. Essa agressão inicial leva a complicações inflamatórias locais e ao desencadeamento de uma resposta inflamatória sistêmica. Os mecanismos implicados incluem lesão endotelial, liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias, estresse inflamatório e translocação bacteriana a partir do trato gastrintestinal, sobretudo o cólon. A migração de grandes contingentes de células inflamatórias para o pâncreas faz com que a agressão se perpetue e possa se generalizar.

As alterações microcirculatórias são muito importantes na fisiopatologia das formas mais graves de lesão pancreática aguda, observando-se vasoconstrição, estase capilar, *shunts* arteriovenosos, aumento da permeabilidade capilar e isquemia tecidual. Todos esses fatores podem levar a edema local e, nos casos mais graves, o processo pode se generalizar, com extravasamento de quantidades relevantes de água livre do plasma para o terceiro espaço, provocando hipotensão e hemoconcentração. A circulação sistêmica de citocinas (IL-1, IL-8, IL-6, TNF-alfa), fosfolipase A2 e espécies reativas do oxigênio provoca lesões em órgãos à distância e disfunção de múltiplos órgãos, destacando-se, principalmente, a síndrome do desconforto respiratório do adulto[13].

Na fase tardia das pancreatites agudas graves, infecções dos tecidos pancreático e peripancreático surgem como principal causa de mortalidade. A hipotensão secundária ao extravasamento de água livre para o terceiro espaço por alteração da permeabilidade capilar resulta em isquemia intestinal e queda da barreira mucosa, provocando microfraturas epiteliais que permitem o deslocamento de microrganismos provenientes da luz do cólon para a circulação linfática e venosa. Muitas vezes, esses pacientes possuem algum grau de supercrescimento bacteriano subclínico, seja por íleo prolongado ou uso concomitante de antimicrobianos de amplo espectro. Uma vez em contato com o tecido pancreático necrótico, tais microrganismos encontram um ambiente propício para proliferação.

Quadro clínico

Dor abdominal é a principal queixa da maioria dos pacientes com pancreatite aguda, sendo sua intensidade variável de leve desconforto à dor incapacitante. Caracteristicamente, é contínua, mal definida, localizada no epigástrio ou no andar superior do abdome, irradiando-se para o dorso, mas também pode atingir o flanco direito ou esquerdo. O alívio da dor ocorre na posição genupeitoral e há agravamento com a adoção da posição supina ou com o esforço. Em 90% dos casos, a dor se acompanha de náuseas e vômitos, possivelmente relacionados à intensidade da dor ou à inflamação da parede posterior do estômago.

O exame físico dos pacientes varia de acordo com a gravidade do quadro. Assim, na doença leve, há desconforto abdominal à palpação do epigástrio e do andar superior do abdome, e é possível notar um plastrão (massa) inflamatório; habitualmente, não são observados sinais de distensão abdominal ou descompensação hemodinâmica. Nas formas graves, nota-se um paciente agudamente enfermo, com sinais de toxemia, abdome doloroso, distendido, com respirações superficiais em razão da irritação frênica pelo processo inflamatório e evidências de irritação peritoneal. Outros sinais de gravidade incluem hipotensão, taquicardia, febre e íleo paralítico; alterações sensoriais também podem surgir, caracterizando a encefalopatia pancreática. Aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem SIRS nas primeiras 48 horas[14].

Até 25% dos pacientes com quadro de pancreatite aguda encontram-se ictéricos em função da litíase biliar, seja por coledocolitíase com ou sem colangite aguda, seja pela passagem do cálculo biliar na via biliar principal, associada a edema da papila duodenal. Hemorragia digestiva pode ocorrer por úlceras de estresse ou presença da síndrome de Mallory-Weiss secundária a vômitos intensos.

Diagnóstico e exames complementares

Para diagnóstico de uma pancreatite aguda, os seguintes critérios são utilizados: dor abdominal persistente, de forte intensidade, localizada no andar superior do abdome com irradiação para o dorso e associada a náuseas e vômitos; amilase ou lipase maior ou igual a três vezes o limite superior da normalidade e achados tomográficos compatíveis com pancreatite aguda.

A dosagem das enzimas pancreáticas é o exame laboratorial mais indicado para diagnóstico da pancreatite aguda (Quadro 3), mas elas podem se encontrar alteradas em grande número de condições, tanto pancreáticas como não pancreáticas, de modo que elevações discretas devem ser analisadas em um contexto clínico bastante amplo. O intervalo de tempo entre início dos sintomas e dosagem das enzimas deve ser lembrado, pois elevações persistentes das enzimas após a resolução do quadro sugerem presença de complicações, como pseudocistos. Elevações superiores a três vezes o limite superior da normalidade são consideradas mais específicas para diagnóstico de pancreatite aguda e os níveis séricos dessas enzimas não possuem qualquer implicação prognóstica.

Os exames de imagem mais utilizados, bem como as alterações mais observadas nesses exames para diagnóstico das pancreatites agudas encontram-se no Quadro 4.

Quadro 3. Exames laboratoriais utilizados para diagnóstico das pancreatites agudas

Amilase	Eleva-se 2 a 12 horas após o início dos sintomas, com pico em 24 horas e normalização em dois a três dias. Sensibilidade é de 75 a 92% e especificidade de 20 a 60%. A amilasemia pode ser normal em pacientes com pancreatite crônica agudizada e na pancreatite hiperlipêmica
Lipase	Eleva-se 2 a 12 horas após o início dos sintomas, com pico em 24 horas, mas persiste elevada por um período mais prolongado, de 7 a 10 dias. Sensibilidade é de 50 a 99% e a especificidade de 86 a 100%, sendo mais específica do que a amilase
Exames inespecíficos	Leucocitose, hiperbilirrubinemia, elevação das escórias nitrogenadas, elevação da fosfatase alcalina, distúrbios de coagulação, hipocalcemia, hemoconcentração, altos níveis de proteína C-reativa, proteinúria, hiperglicemia, hipertrigliceridemia

Quadro 4. Exames de imagem no diagnóstico das pancreatites agudas

Radiografia simples de abdome	Sinal da alça sentinela Sinal do colon *cutoff* Íleo generalizado
Radiografia simples de tórax	Derrame pleural bilateral Atelectasias laminares nas bases pulmonares Infiltrados pulmonares
Ultrassonografia de abdome	Pâncreas aumentado, hipoecoico, heterogêneo ou homogêneo Colelitíase Coledocolitíase Coleções liquidas peripancreáticas
Tomografia computadorizada	Aumento focal ou difuso do pâncreas Pâncreas com contornos irregulares e atenuação heterogênea Borramento das gorduras peripancreática e perirrenal Coleções líquidas peripancreáticas ou intra-abdominais Gás intraparênquima pancreático ou no retroperitôneo

Prognóstico

A pancreatite aguda possui um curso clínico bastante distinto nas formas leves e graves. As formas leves correspondem a 85% do total das pancreatites agudas e se caracterizam por serem autolimitadas, com melhora clínica em até sete dias, sob tratamento conservador com jejum e analgésicos. Nessa situação, a mortalidade é de, aproximadamente, 3%.

A forma grave, por outro lado, associa-se a até 30% de mortalidade e os pacientes costumam apresentar disfunções orgânicas múltiplas, complicações infecciosas e necessidade de internação prolongada em ambiente de terapia intensiva. Por essa dicotomia, são imprescindíveis a determinação prognóstica e o reconhecimento precoce das formas graves, de modo que se implementem medidas de monitorização e tratamento intensivo nos casos de maior gravidade. Para tanto, foram desenvolvidos diversos escores prognósticos e identificados parâmetros clínicos e laboratoriais capazes de predizer a gravidade.

O escore de Ranson (Tabela 1) é o mais tradicional, mas tem como desvantagem principal a necessidade de pelo menos 48 horas de observação após admissão para definição do prognóstico. Uma pontuação maior ou igual a três indica quadros graves. O escore APACHE II avalia uma série de parâmetros clínicos e laboratoriais; apesar de mais trabalhoso para ser calculado, permite avaliar os pacientes de forma mais rápida do que o escore de Ranson, não sendo necessárias 48 horas de espera. Na verdade, este escore pode ser calculado várias vezes ao longo do dia para avaliar a resposta do paciente ao tratamento instituído. Um escore APACHE II maior ou igual a oito sugere quadros graves.

O escore de Balthazar-Ranson (Tabela 2) baseia-se nos achados da tomografia de abdome para predizer gravidade, não considerando parâmetros clínicos ou laboratoriais; nele, uma pontuação total maior ou igual a seis indica quadros graves.

Idade avançada (> 55 anos), obesidade (IMC > 30 kg/m²) e presença de disfunções orgânicas à admissão sem reversão por mais de 48 horas são parâmetros clínicos simples que sugerem quadros graves. Diversos parâmetros laboratoriais têm sido propostos para avaliação da gravidade em pancreatites agudas, como hemoconcentração, altos níveis de proteína C reativa e dosagens elevadas de IL-6, IL-8, elastase neutrofílica, fosfolipase A2 e peptídeo ativador do tripsinogênio, sendo estes últimos pouco disponíveis na prática clínica diária.

Tratamento

Medidas gerais

A avaliação dos sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória, saturação periférica

Tabela 1. Critérios de Ranson para avaliação de gravidade em portadores de pancreatite aguda

Admissão	48 horas
Idade > 55 anos Leucometria > 16.000/mm³ Glicemia > 200 mg/dL DHL > 350 UI/L AST > 250 U/L	Queda do HTC > 10% após reposição volêmica e na ausência de transfusão Elevação da ureia > 10 mg/dL Ca^{+2} total < 8 mg/dL PaO_2 > 55 mmHg Déficit de base > 4 mEq/L Sequestro de líquido > 6 L
Pontuação	**Mortalidade**
< 3	0 a 3%
≥ 3	11 a 15%
≥ 6	40%

Tabela 2. Escore de Balthazar-Ranson para avaliação de gravidade em portadores de pancreatite aguda

Grau de inflamação	Achados	Pontuação
A	Pâncreas de aparência normal – tamanho normal, contornos regulares e bem delimitados, captação de contraste homogênea, ausência de densificação das gorduras retroperitoneal ou peripancreática	0
B	Aumento focal ou difuso do pâncreas, contornos ligeiramente irregulares, captação heterogênea	1
C	Anormalidades pancreáticas acompanhadas por alterações inflamatórias peripancreáticas leves	2
D	Coleção fluida em uma única localização, intra ou extrapancreática (usualmente nos limites do espaço pararrenal anterior)	3
E	Duas ou mais coleções fluidas próximas ao pâncreas ou presença de gás, no pâncreas ou em área de inflamação peripancreática	4
Grau de necrose	**Pontuação**	
Nenhuma	0	
Um terço	2	
Metade	4	
Mais da metade	6	

de oxigênio, temperatura e diurese) deve ser realizada de quatro em quatro horas nas primeiras 24 horas. Oxigênio suplementar deve ser fornecido se narcóticos forem administrados ou se houver queda da saturação de oxigênio. A gasometria arterial deve ser realizada se a saturação de oxigênio for menor ou igual a 95%, se houver hipotensão ou alteração do parâmetro respiratório por causa do alto risco de complicações respiratórias associadas às formas graves. Nessas situações, controle radiográfico também é necessário[15].

Reposição volêmica

Com a evolução do conhecimento a respeito da fisiopatologia da pancreatite aguda grave, entende-se que a hipovolemia secundária ao sequestro de grandes quantidades de líquido para o terceiro espaço implica acentuação dos fenômenos isquêmicos no pâncreas inflamado, aumentando o risco de necrose e outras complicações secundárias à hipovolemia, como insuficiência renal aguda. A reposição volêmica deve ser iniciada precoce e agressivamente, visando a manter estabilidade hemodinâmica, diurese maior do que 0,5 a 1 mL/kg/hora e normalização do hematócrito[15,16]. De modo geral, nas primeiras 24 horas, infunde-se 30 a 40 mL/kg de cristaloides, sendo metade deste volume nas primeiras seis horas de observação, não havendo evidências suficientes que favoreçam o uso de coloides em relação ao de cristaloides.

A via periférica pode ser utilizada com segurança nos pacientes com pancreatites leves, mas recomenda-se uso de veia central em portadores de pancreatites agudas graves. Devem ser evitados reposição volêmica subótima e uso de diuréticos para promover diurese[15-17].

Analgesia

Dor abdominal é o sintoma predominante na maioria dos pacientes com pancreatite aguda, devendo ser combatida de maneira eficaz. Analgésicos opioides por via venosa são preferíveis, pois a via subcutânea não é recomendada, sobretudo em pacientes com instabilidade hemodinâmica não revertida. A meperidina foi tradicionalmente favorecida em relação à morfina em razão do conceito de esta última poder promover espasmo do esfíncter de Oddi e agravamento da pancreatite, mas esse é apenas um risco teórico sem confirmação prática. Não há relatos convincentes de que a morfina seja capaz de induzir espasmo do esfíncter ou mesmo pancreatite aguda em portadores de litíase biliar em seres humanos[15-17].

Nutrição

Embora seja considerado tratamento-padrão para os quadros leves, repouso pancreático com jejum oral não foi testado com ensaios clínicos delineados adequadamente. Sua adoção baseia-se no conceito fisiológico de que a alimentação aumenta a secreção de enzimas pancreáticas; e isso, no contexto de uma pancreatite aguda, aumentaria o processo inflamatório local e perpetuaria a agressão sistêmica. A despeito de tal discussão teórica, pacientes com pancreatite aguda leve são mantidos, habitualmente, em jejum oral por 3 a 7 dias até que seja possível a reintrodução de dieta. O momento ideal para a reintrodução e o tipo de dieta a ser iniciada são motivos de debate. De modo geral recomenda-se realimentação quando há melhora da dor e retorno de ruídos hidroaéreos. A preferência é por dieta via oral, não havendo diferença entre introdução de dieta líquida ou sólida.

Na pancreatite aguda grave, sempre que possível, deve-se optar pela introdução da dieta por via enteral após estabilização hemodinâmica, pois seus efeitos tróficos sobre a mucosa intestinal reduzem translocação bacteriana e incidência de complicações infecciosas. As complicações da dieta enteral também são menores do que as da via parenteral (p. ex., infecção de cateter, trombose de vasos profundos), bem como seu custo. A forma de administração da dieta enteral é mal definida, mas a maioria dos consensos recomenda uso de sondas nasojejunais, embora dados preliminares sugiram que sondas nasogástricas seriam eficazes e não implicariam exacerbação da pancreatite. Aqueles que não tolerarem a via enteral, seja por íleo paralítico ou outras complicações, e aqueles cuja meta calórica não foi atingida somente com dieta enteral até 48 horas após sua introdução devem receber nutrição parenteral[18].

Antimicrobianos profiláticos

Não há consenso a respeito do uso de profilático de antimicrobianos nos casos graves, mas é interessante destacar que a maior parte da mortalidade relacionada à pancreatite aguda se dá nesses caso, dos quais cerca de 30% apresentam necrose pancreática. De todas as necroses pancreáticas, 70% infectam, sendo o risco maior entre a segunda e a quarta semanas de doença e em pacientes com mais de 30% de necrose do tecido pancreático.

A maior parte das infecções ocorre por translocação bacteriana a partir do intestino; sendo, em grande parte, monobacterianas. Os principais patógenos são *E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* e *Pseudomonas*. Devem ser utilizados antimicrobianos de amplo espectro e com boa penetração no tecido pancreático, como carbapenêmicos, metronidazol, fluoroquinolonas, clindamicina e cefalosporinas[14-17,19].

Em pacientes com necrose superior a 30% do tecido pancreático e disfunções orgânicas clinicamente significativas, podem ser usados antimicrobianos profilaticamente. Quando iniciados, devem ser mantidos por 7 a 14 dias ou até que tenha sido totalmente descartada a possibilidade de infecção. Deve-se ter em mente que o uso profilático de antimicrobianos pode aumentar o risco de resistência bacteriana e infecções fúngicas.

Manejo da necrose pancreática

A necrose pancreática é, por si só, um marcador de gravidade da pancreatite aguda, reflete maior dano ao parênquima e disfunção microcirculatória mais grave. O seu diagnóstico é feito, preferencialmente, por meio de tomografia computadorizada (Figura 2) com contraste venoso, mas pode ser suspeitado quando há sinais inflamatórios persistentes (p. ex., febre, leucocitose, proteína C reativa elevada > 15 mg/dL, após 48 horas de doença), instabilidade hemodinâmica e disfunção de órgãos e sistemas.

Quando identificada necrose pancreática, é fundamental determinar se é ela estéril ou infectada[14-17,19]. À tomografia abdominal, presença de bolhas no retroperitônio sugere infecção. Nos casos nos quais não haja tal achado, deve-se proceder à aspiração percutânea guiada por tomografia de áreas suspeitas com coloração pelo Gram e cultura do material obtido.

Figura 2. Tomografia computadorizada de abdome com evidências de pancreatite aguda necrótica.

A necrose estéril deve ser tratada conservadoramente, e uma necrosectomia deve ser adiada, desde que as condições clínicas do paciente o permitam, até a terceira ou quarta semana de evolução para permitir melhor organização do processo inflamatório e demarcação do tecido viável em relação ao inviável. Após esse período, se houver persistência de dor abdominal relevante que impeça a alimentação oral ou disfunções orgânicas significativas, indica-se intervenção cirúrgica, optando-se por procedimentos minimamente invasivos.

A necrose infectada deve ser entendida como marco importante na evolução da pancreatite aguda grave, pois sua instalação traduz agravamento clínico e aumento da mortalidade. O tratamento é o desbridamento, por necrosectomia cirúrgica convencional ou procedimentos menos invasivos (drenagem percutânea guiada por tomografia, drenagem endoscópica, retroperitoneoscopia etc.), o que dependerá da experiência individual e da disponibilidade de recursos do local. O momento para o desbridamento não é conhecido, devendo ser avaliado conjuntamente por gastroenterologista, intensivista e cirurgião.

Tratamento endoscópico

Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica com esfincterotomia é indicada para remoção de cálculos biliares em pacientes com colangite associada à pancreatite aguda, pancreatites agudas graves, colecistectomizados com pancreatite aguda biliar, pacientes com evidências de obstrução biliar significativa e naqueles que não são bons candidatos a uma colecistectomia[20]. Idealmente, deve ser realizada nas primeiras 48 a 72 horas do início do quadro.

Pancreatite crônica

As pancreatites crônicas (PC) caracterizam-se pela substituição irreversível do parênquima pancreático normal por áreas de fibrose e pelo surgimento de estenoses e irregularidades nos ductos pancreáticos[21]. Tais lesões são, em geral, progressivas, mesmo com retirada do fator causal. Sob esta denominação são agrupadas afecções com etiopatogenias diversas que apresentam características morfológicas e evolutivas semelhantes.

Há dois tipos principais de PC, calcificantes (PCC) e obstrutivas (PCO), de acordo com classificação proposta em Roma, em 1988. Embora útil, tal classificação não engloba outros tipos de PC, em particular as autoimunes (PCA).

As PCC, assim denominadas porque se calcificam com o passar do tempo (Figura 3), representam a quase totalidade dos casos de PC e correspondem às PC alcoólica, hereditária, nutricional, metabólica e idiopática. Importância cada vez maior tem sido dada à identificação

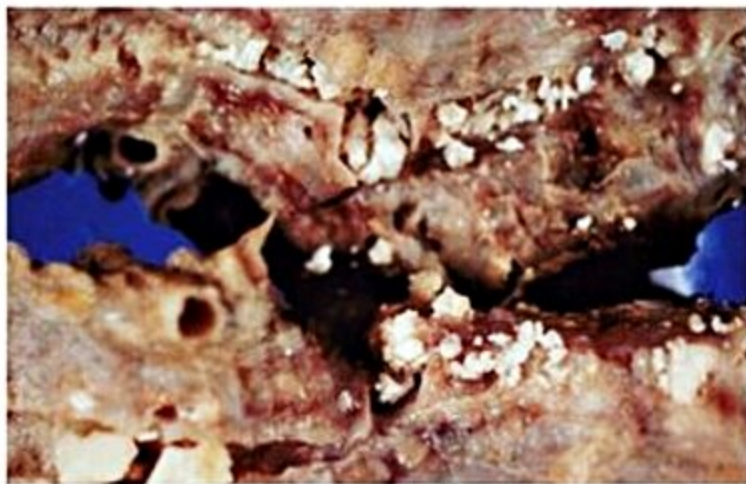



Figura 3. Cálculos pancreáticos em portador de pancreatite crônica alcoólica.

de mutações genéticas que predispõem à PC, o que pode ocorrer na pancreatite crônica hereditária, na fibrose cística e, até mesmo na PC alcoólica. As principais mutações identificadas, até o momento, são nos genes CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), SPINK1 (*serine protease inhibitor Kazal type 1*), PRSS1 (*cationic trypsinogen*), CTRC (*Chymotrypsin C gene*) e CASR (*calcium-sensing recepting gene*)[5-7,21,22].

As PCO, bem mais raras e que não se calcificam, são consequentes a qualquer modificação anatômica que dificulte a drenagem de secreção pancreática para o duodeno, como estenose cicatricial, traumática, cirúrgica, endoscópica ou congênita do ducto pancreático principal e *pancreas divisum*.

Dados epidemiológicos

A estimativa da real incidência da PC é dificultada pela ausência de critérios ideais para diagnóstico da doença e pela heterogeneidade da metodologia utilizada pelos estudos, alguns utilizando parâmetros clinicorradiológicos, com ultrassonografia, tomografia, ecoendoscopia ou mesmo pancreatocolangiografia; e outros utilizando parâmetros morfológicos, na maioria das vezes, em material de necropsia. Apesar disso, acredita-se que a incidência da doença seja maior em locais nos quais consumo alcoólico e alimentação rica em gorduras e proteínas são elevados. Por outro lado, regiões flageladas pela desnutrição, sobretudo a proteica, como a Ásia tropical e certos países africanos, também apresentam incidência relativamente alta de PC, principalmente em indivíduos jovens.

A PC ocorre no Brasil, em especial na região Sudeste, pelo consumo excessivo de álcool e pelo elevado teor alcoólico existente na bebida mais consumida, a aguardente de cana, que apresenta baixo custo. Qualquer tipo de bebida alcoólica, fermentada ou destilada, pode levar à lesão pancreática crônica, desde que a quantidade de etanol consumida em determinado espaço de tempo supere a dose considerada crítica para que o pâncreas seja cronicamente comprometido (80 e 100 mL de etanol puro diário e para o sexo feminino e para o masculino, respectivamente por um período superior a cinco anos)[23-25].

Etiologia

Álcool

A principal causa de PC no Brasil, inquestionavelmente, é o uso abusivo de álcool[24,25]. De 545 pacientes avaliados pelo Grupo de Doenças Pancreáticas HCFMUSP, 93,4% apresentavam alcoolismo como causa de sua afecção. Tais dados são corroborados por outros autores brasileiros em Belo Horizonte e Goiânia[23,24] e tal prevalência é significativamente maior do que a observada em outros países.

Os alcoolistas que desenvolvem PC, segundo dados de Mott e Guarita, iniciam o consumo de álcool em torno dos 20 anos de idade, permanecendo assintomáticos por quinze anos, em média. A quantidade média diária de etanol consumida é elevada, correspondendo, aproximadamente, a uma garrafa de aguardente diária, de modo regular, durante vinte anos. Os dados mostram que os portadores de PC alcoólica brasileiros iniciam o consumo de álcool mais precocemente do que em outros países, possuem um tempo de exposição mais prolongado e ingerem quantidades significativamente maiores de etanol.

Os exatos mecanismos pelos quais o álcool promove a lesão pancreática não são conhecidos, mas acredita-se que isso ocorra por uma série de fatores, como toxicidade direta às células acinares, produção de suco pancreático litogênico, aumento do estresse oxidativo, indução da ativação prematura dos zimogênios pancreáticos e carências nutricionais relacionadas ao alcoolismo[26].

Cabe mencionar a frequente associação entre tabagismo e etilismo nos portadores de PC, o que potencializa os efeitos tóxicos do etanol, aparentemente por mecanismos de toxicidade direta e aumento do estresse oxidativo, acelerando a progressão da doença e agravando suas manifestações[27].

Pancreatite crônica hereditária

A PC hereditária apresenta-se como uma síndrome de pancreatite aguda recorrente, geralmente levando à PC, com menção familiar de casos e ausência de fatores etiológicos evidentes para a doença. A sintomatologia surge precocemente, e a gravidade dos surtos de pancreatite é variável, mas os casos graves estão sujeitos às mesmas complicações habitualmente observadas nas demais formas de pancreatite.

Por seu início precoce, ocorrência de insuficiência pancreática exócrina ou endócrina é comum com o passar do tempo. A sua principal causa é a mutação R117H do gene do tripsionogênio catiônico (*PRSS1*), descrita por Whitcomb et al. em 1996[5-7]. O reconhecimento dessa etiologia é importantíssimo, pois os pacientes possuem elevado risco de câncer de pâncreas após trinta a quarenta anos da instalação da doença.

Pancreatite crônica nutricional

Portadores de desnutrição proteica grave podem evoluir com lesões compatíveis com o diagnóstico de PC, embora o mecanismo exato para sua ocorrência seja pouco conhecido. Essa forma da doença é mais observada em países pobres de regiões tropicais, sobretudo África e Ásia tropical, havendo particular concentração na Índia. No Brasil, há relatos de casos em Belo Horizonte e no Nordeste, mas são raros em São Paulo e no Sul do país.

Pancreatite crônica obstrutiva

Qualquer situação que resulte em dificuldade de drenagem da secreção pancreática para o duodeno pode provocar PC. As principais causas são estenoses cicatriciais, estenoses congênitas, estenoses traumáticas ou cirúrgicas do ducto pancreático principal, inflamações da papila duodenal, *pancreas divisum*, má formação da junção biliopancreática e neoplasias intraductais mucinosas.

Pancreatite crônica idiopática

A prevalência da PC idiopática depende da população estudada, variando de 4 a 40%. No Brasil, em função da esmagadora prevalência da PC alcoólica, esta forma de pancreatite responde por até 9% dos casos. Do ponto de vista clínico, a doença possui apresentação bimodal, com o primeiro pico de incidência por volta de 25 anos e o segundo por volta de 60 anos, caracterizando-se por episódios de dor recorrente e, em fases mais tardias, associando-se à má absorção e ao *diabetes mellitus* (DM).

Pancreatite crônica autoimune

A PC autoimune é uma doença fibroinflamatória crônica e rara da glândula pancreática que, na grande maioria dos casos, apresenta boa resposta à terapia com corticosteroides[28,29]. Pode ser classificada em subtipos 1 e 2.

Subtipo 1

Caracteriza-se pela presença de massas inflamatórias pancreáticas e irregularidades ductais nos exames de imagem, associadas à presença de hipergamaglobulinemia e, em geral, a autoanticorpos[29].

Os critérios diagnósticos adotados para este tipo específico de pancreatopatia incluem o aumento de gamaglobulina sérica ou de IgG4, a presença de autoanticorpos, o aumento difuso do pâncreas, a tortuosidade com estreitamento irregular do ducto pancreático principal à pancreatografia endoscópica, a fibrose com infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário, o estreitamento do colédoco terminal com dilatação à montante e hiperbilirrubinemia obstrutiva, a ausência de calcificação pancreática, a possibilidade de associação com outras doenças autoimunes, como cirrose biliar primária, síndrome de Sjögren e colangite esclerosante, e a boa resposta terapêutica ao uso de corticosteroides.

A sua fisiopatologia é pouco conhecida, mas supõe-se que seja uma forma de doença sistêmica que curse com inflamação e fibrose do pâncreas e de outras glândulas exócrinas, como, por exemplo, as salivares. Associa-se a uma resposta imune predominantemente Th1, de modo semelhante à síndrome de Sjögren e à colangite esclerosante, e ao haplótipo de HLA DRB1*0405-DQB1*0401.

Subtipo 2

Esse subtipo da doença é menos frequente, predomina na Europa e limita-se, geralmente, ao pâncreas, não ocorrendo elevação de IgG4.

A doença apresenta-se mais comumente como icterícia obstrutiva, o diagnóstico definitivo é histologico, caracterizado pela presença de infiltrado neutrofílico no epitélio dos ductos, com destruição destes. O principal diagnóstico diferencial a ser feito é com o carcinoma cefálico da glândula pancreática.

Quadro clínico

As PC, particularmente as alcoólicas, predominam em homens entre 30 e 40 anos de idade. Formas hereditárias e nutricionais afetam indivíduos mais jovens, na primeira ou segunda década de vida, enquanto as obstrutivas, metabólicas e idiopáticas prevalecem em indivíduos acima de 40 anos. As manifestações clínicas observadas são, geralmente, características, sem variações importantes de um caso a outro, salvo as inerentes à própria fase evolutiva do processo[24,25,30].

A dor é um sintoma habitualmente presente e, em geral, a primeira exteriorização clínica da doença (Figura 4). Manifesta-se sob forma de crises dolorosas recorrentes, intensas, localizadas no andar superior do abdome, com duração de um a sete dias, intercaladas por períodos de acalmia variáveis de meses a anos, precipitadas, quase sempre, por abuso alcoólico ou alimentação gordurosa. A sua fisiopatologia não é adequadamente conhecida, mas atribui-se seu aparecimento à hipertensão ductal provocada pela presença de rolhas proteicas nas fases iniciais da doença e por estenoses ductais nas fases mais tardias, podendo inflamação perineural dos nervos intra e peripancreáticos também contribuir para o quadro doloroso.

Figura 4. Paciente com pancreatite crônica alcoólica em posição antálgica genopeitoral.

A dor é considerada a principal causa de indicação cirúrgica em portadores de PC.

A redução do peso corpóreo é notada, pelo menos temporariamente, em quase todos os pacientes, e o grau de emagrecimento dependerá, inicialmente, da frequência e da intensidade das crises dolorosas e, a seguir, do grau de envolvimento do parênquima glandular, determinando má absorção e diabete. Má absorção e DM são manifestações tardias da afecção, surgindo, em média, dez anos após o início das crises dolorosas, quando já houve comprometimento de mais de 70% do parênquima pancreático. Resultam, respectivamente, da substituição do parênquima secretor exócrino e endócrino pela fibrose.

As complicações clínicas das PC podem surgir em qualquer fase da doença, porém são mais frequentes nas fases iniciais, quando ainda não houve extenso comprometimento do parênquima pancreático[24,25]. Podem ser locais ou sistêmicas (Quadro 5), e sua incidência é elevada no Brasil, sobretudo em relação a outras grandes casuísticas.

A icterícia, clínica ou laboratorial, observada em aproximadamente 1/4 dos pacientes, resulta da compressão do colédoco terminal, retropancreático, por aumento do volume da cabeça do pâncreas, secundário a edema, nódulos fibróticos, cálculos pancreáticos ou cistos cefálicos. Trata-se, em geral, de icterícia discreta, fugaz e apirética, com frequência e intensidade não relacionadas à fase evolutiva da doença, e sim à relação anatômica entre colédoco terminal e cabeça da glândula.

Os cistos, presentes em aproximadamente 1/3 dos pacientes, podem surgir em qualquer fase evolutiva da afecção, sendo pequenos, intraglandulares (cistos de retenção), ou maiores, extraglandulares (cistos necróticos). Podem, eventualmente, ser sede de complicações, como compressões de órgãos ou estruturas vizinhas (estômago, cólon, vesícula, colédoco), infecção (abscessos), hemorragia, fistulização para vísceras ocas ou para o peritônio livre (ascite), e, em cerca de 70% dos casos, têm resolução espontânea[25]. Ascite, derrame pleural e, raramente, derrame pericárdico podem surgir durante a evolução da PC, sendo a ascite a mais frequente. Esta, quando presente, deve-se à fistulização de pseudocisto ou do próprio ducto pancreático principal para a cavidade abdominal[24,25].

Durante a evolução das PC, os doentes podem desenvolver hemorragia digestiva exteriorizada sob a forma de hematêmese ou melena, causada, em geral, por ruptura de varizes esofagogástricas secundárias a compressão ou trombose da veia esplênica, presença de cisto ou aumento de volume do pâncreas. Pode originar-se, também, da ruptura de vasos intracísticos e da formação de pseudomicroaneurismas. Necrose pancreática, estéril ou infectada, abscessos e fístulas podem estar presentes, mas são complicações raras. A associação com cirrose hepática nas fases iniciais das PC é excepcional, mas, com a evolução da doença, após instalação de má absorção e diabetes, o fígado começa a comprometer-se morfo e funcionalmente[24,25].

Alguns pacientes apresentam, concomitantemente ao envolvimento pancreático, tuberculose pulmonar; e outros, a longo prazo, têm maior incidência de cânceres álcool-tabagismo relacionados (p. ex., boca, orofaringe, pulmão etc.). Alguns trabalhos mencionam maior incidência de câncer de pâncreas em PC calcificantes, fato não observado no grupo estudado de pacientes acompanhados no ambulatório do Hospital das Clínicas[24,25].

Diagnóstico

O diagnóstico das PC depende de um contexto clínico apropriado (p. ex., homem jovem com intenso e prolongado consumo alcoólico e dor abdominal típica, perda ponderal, insuficiências exócrina ou endócrina do pâncreas), associado a exames que reflitam perda da função pancreática e presença de anormalidades anatômicas compatíveis (Quadro 6).

No sangue, a dosagem das enzimas pancreáticas, em particular da amilase e da lipase, pode estar alterada nas crises de agudização da doença, especialmente em suas fases iniciais, quando o parênquima pancreático ainda se encontra relativamente preservado. Nas fases finais da afecção, é relativamente comum o encontro de níveis normais dessas enzimas, o que se justifica pela escassez da produção enzimática secundária à extensa substituição do parênquima pancreático por fibrose.

Quadro 5. Principais complicações observadas em portadores de pancreatite crônica

Locais
Icterícia obstrutiva
Trombose de veias esplênica ou porta
Pseudocistos pancreáticos e suas complicações (hemorragia, infecção, compressão extrínseca de estruturas adjacentes etc.)
Ascite pancreática
Neoplasias pancreáticas
Sistêmicas
Decorrentes da insuficiência endócrina (nefropatia diabética, retinopatia diabética etc.)
Decorrentes da insuficiência exócrina (desnutrição, carências vitamínicas etc.)

Quadro 6. Exames complementares para o diagnóstico da pancreatite crônica

Funcionais	Estruturais
Glicemia	Ultrassonografia de abdome
Pesquisa qualitativa de gordura fecal	Radiografia simples de abdome
Balanço de gordura fecal	Tomografia computadorizada de abdome
Elastase fecal	Ressonância magnética de abdome com pancreato-colangiorressonância
Teste da secretina – colecistocinina	Ecoendoscopia
	Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica

Quando houver colestase, a fosfatase alcalina e a gama-glutamiltransferase, além das bilirrubinas séricas, também podem se elevar.

Nos derrames cavitários (abdominal, pleural ou pericárdico), a quantificação da amilase e da proteína total no líquido obtido por punção possibilita a caracterização da origem pancreática do derrame, já que ambos os parâmetros estão elevados, em especial a proteína.

No suco duodenal ou no suco pancreático puro, obtidos respectivamente por tubagem duodenal ou cateterismo transpapilar, determinação quantitativa dos componentes do suco pancreático (secreções hidroeletrolítica e enzimática) após estímulo hormonal com secretina e colecistocinina (ou ceruleína) é, até o presente momento, o melhor método de avaliação da função exócrina do pâncreas. No entanto, esse exame não é passível de realização habitual entre nós em razão do alto custo para importação dos hormônios.

Nas fezes, a pesquisa qualitativa de gordura pode sugerir síndrome de má absorção relacionada à insuficiência pancreática. A dosagem de gordura, após dieta padronizada (balanço de gordura fecal), é útil para diagnóstico do grau de envolvimento do pâncreas. Outro teste que tem sido utilizado é a dosagem fecal da elastase pancreática por técnica de ELISA. Tal exame reflete a reserva funcional do pâncreas exócrino por quantificar nas fezes essa enzima pancreática que sofre pouca degradação durante o trânsito intestinal. No entanto, é pouco sensível por não identificar pacientes com função pancreática minimamente reduzida[31]. Quanto menores são os níveis de elastase fecal, mais grave é a insuficiência exócrina apresentada pelo paciente.

Após a introdução de ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética abdominais, exames contrastados do tubo digestivo, colangiografia venosa, esplenoportografia e arteriografia seletiva do tronco celíaco e da artéria mesentérica superior são realizados excepcionalmente.

O exame radiológico simples do abdome, sem preparação, pela facilidade de realização e pelas informações que traz, revelando presença da calcificação pancreática em cerca de 50% dos pacientes com PC, deverá ser o ponto de partida para a investigação diagnóstica, juntamente com a ultrassonografia abdominal, sobretudo em pacientes com história clínica sugestiva de comprometimento pancreático há mais de cinco anos. A ausência de calcificação pancreática ao exame radiológico simples do abdome não afasta o diagnóstico de comprometimento crônico da glândula, pois sabe-se que os cálculos surgem, em média, cinco a dez anos após início das manifestações clínicas.

A ultrassonografia abdominal, método não invasivo e que pode ser repetido várias vezes, tem elevada especificidade diagnóstica e detecta eventuais complicações, sendo que as principais alterações ecográficas observadas são textura heterogênea do parênquima, presença de calcificações e dilatação e tortuosidade do ducto pancreático principal.

A tomografia computadorizada abdominal, sobretudo a helicoidal, é útil no diagnóstico das afecções pancreáticas, possibilitando o acesso ao retroperitônio, com observação direta da glândula pancreática e dos tecidos adjacentes, sendo que os principais achados tomográficos são os cálculos intraductais, dilatação do ducto pancreático principal e alterações do parênquima glandular por edema, fibrose ou necrose e sua atrofia. Possibilita também, como a ultrassonografia, diagnosticar e acompanhar determinadas complicações das pancreatites crônicas, em particular cistos intra ou extraglandulares (Figura 5), ascite, necrose, infectada ou não, fístulas, abscessos e coleções líquidas, além de dilatações das vias biliares intra ou extra-hepáticas.

A pancreato-colangioressonância magnética é útil para observação de alterações do ducto pancreático principal, da via biliar principal e de complicações como os cistos de pâncreas. Gradativamente, com o aprimoramento das imagens que fornece, ocupa cada vez maior espaço no estudo dos pancreatopatas crônicos, especialmente em relação aos métodos endoscópicos.

Nos raros casos em que se verifica a presença de uma massa pancreática e permaneçam dúvidas quanto ao fato de se tratar de uma pancreatite crônica em fase de reagudização ou de uma neoplasia pancreática, a tomografia por emissão de póstitrons (PET – *positron emission tomography*) pode ser de grande valia. Durante esse exame, fornece-se ao paciente um radiofármaco contendo glicose, que é avidamente captada por células neoplásicas, diferentemente do que ocorre com as lesões inflamatórias. Tal efeito pode ser flagrado por uma câmara de cintilação modificada; e o método, embora não seja suficientemente sensível, tem alta especificidade.

A pancreatocolangiografia endoscópica permite o detalhado delineamento da anatomia ductal; mas, com o desenvolvimento de técnicas não invasivas, é reservada, hoje, para o pré-operatório de cirurgias pancreáticas ou situações nas quais seu potencial terapêutico seja necessário. É particularmente útil nos casos que evoluem com derrames cavitários (ascítico e pleural) por permitir, na maioria das vezes, localizar a fístula pancreática ou mesmo um cisto roto. Não é um exame isento de riscos, e sua principal complicação relaciona-se à infecção, tanto do

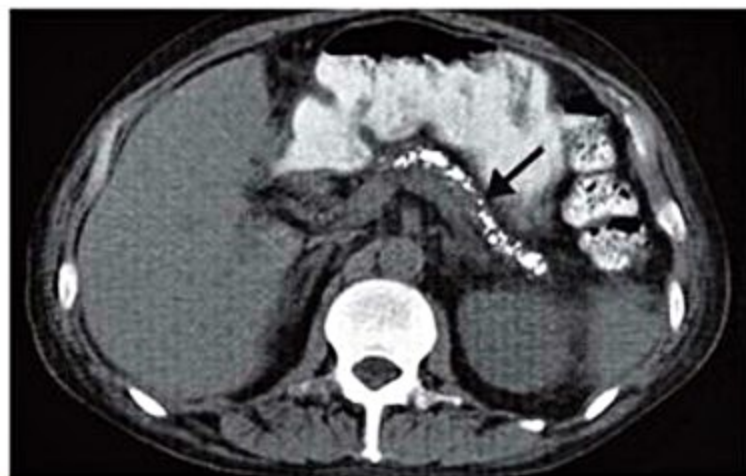



Figura 5. Tomografia computadorizada de abdome evidenciando pâncreas com calcificações em portador de pancreatite crônica alcoólica.

pâncreas como das vias biliares, condição mais comum nos casos com ducto pancreático principal muito dilatado, cistos com comunicação com os ductos pancreáticos ou quando há compressão do colédoco (Figura 6).

A ecoendoscopia realiza detalhado estudo anatômico do parênquima pancreático e do sistema ductal sem sofrer com a interposição gasosa que limita a ultrassonografia convencional. Os principais achados de uma ecoendoscopia são textura heterogênea do parênquima, cistos, dilatações e irregularidades ductais e calcificações. Além das imagens obtidas, a técnica permite punção aspirativa por agulha fina do próprio parênquima ou de cistos, sendo fundamental para o diagnóstico diferencial de lesões císticas pancreáticas[24].

Quando o fator etiológico para a pancreatite crônica não for esclarecido, deve ser aventada a possibilidade da presença de mutações nos genes CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), relacionado à fibrose cística; PRSS1 (*cationic trypsinogen*), relacionado à pancreatite crônica hereditária; SPINK1 (*serine protease inhibitor Kazal type 1*); CTRC (*Chymotrypsin C gene*); e CASR (*calcium-sensing recepting gene*).

Tratamento

Tratamento clínico

O tratamento da pancreatite crônica alcoólica deve ser inicialmente clínico[30,32,33], visando o controle de sintomas e complicações da doença. Convém ressaltar que, mesmo quando bem orientado e seguido pelo paciente, o tratamento clínico pode não resultar em modificação da história natural da doença em razão de seu caráter progressivo[24]. A primeira e mais importante medida é a suspensão do consumo alcoólico. O paciente deve ser orientado a respeito da natureza de sua afecção e do impacto do alcoolismo sobre sua evolução. Quando julgar necessário, o clínico deve encaminhar o paciente a grupos de apoio ou equipes multidisciplinares que possam auxiliá-lo. A simples restrição ao uso do álcool, associada aos cuidados dietéticos, contribui, em alguns casos, para diminuir a frequência e intensidade das crises dolorosas.

Figura 6. PCRE em portador de pancreatite crônica com ducto pancreático principal saculiforme (D), colédoco afilado (C) e cisto pancreático cefálico (CP).

O tabagismo deve ser combatido de maneira tão intensa quanto o alcoolismo por saber-se que influi de modo particularmente negativa sobre a evolução da doença, potencializando o maior risco de complicações neoplásicas, tanto no caso da neoplasia pancreática, como das outras neoplasias às quais este grupo de pacientes está sujeito, como as neoplasias de cabeça e pescoço, as de pulmão e as do trato gastrintestinal.

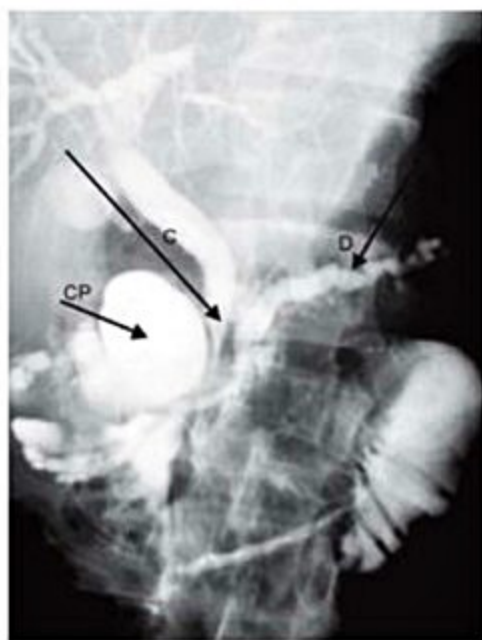
Fora das crises dolorosas, nos períodos assintomáticos da doença, preconiza-se dieta pobre em lipídios e hiperproteica. Nas crises de agudização, os cuidados terapêuticos assemelham-se aos preconizados para as pancreatites agudas. Jejum oral por um ou dois dias ou manutenção de uma dieta à base de hidratos de carbono, associada à administração de analgésicos injetáveis, costumam ser suficientes para o retorno às condições normais em curto espaço de tempo.

Um dos aspectos importantes no tratamento das pancreatites crônicas agudizadas é a analgesia[33]. Tradicionalmente, a meperidina foi preferida em relação à morfina por um risco teórico de que esta aumentasse a pressão do esfíncter de Oddi. No entanto, não há evidências clínicas de que a morfina cause ou agrave pancreatites ou colecistites. O cloridrato de tramadol também é uma excelente opção para estes pacientes, aliando boa potência analgésica a poucos efeitos adversos. Deve ser prescrito um esquema analgésico com horários fixos respeitando a meia-vida da droga utilizada, mas mantendo doses de resgate conforme a necessidade individual. A demonstração do comprometimento do sistema nervoso central nos pancreatopatas crônicos com dor persistente sugeriu que o tratamento destes pacientes pode ser feito com pré-gabalina, na dose de 75 mg, por via oral, até três vezes ao dia[33].

Se houver persistência da manifestação dolorosa após uma semana, apesar dos cuidados médicos, complicações podem ter se instalado, entre as quais se destacam a necrose pancreática e os pseudocistos.

Embora seja controverso na literatura, na visão do nosso grupo, a reposição enzimática regular leva à redução de frequência e intensidade das crises dolorosas por um mecanismo de *feedback* negativo na regulação da secreção pancreática. Assim, para os pacientes com crises dolorosas frequentes, deve ser utilizado um esquema de reposição enzimática semelhante ao empregado em pacientes com insuficiência exócrina declarada.

Após certo tempo de evolução da doença, por seu próprio caráter progressivo, é comum o aparecimento da má absorção e do DM, resultantes, respectivamente, da substituição gradativa do parênquima glandular secretor exócrino (ácinos e canalículos) e endócrino (ilhotas de Langerhans) pela fibrose.

A má absorção é tratada pela administração de extratos pancreáticos, cuja dosagem varia em função do teor de

gordura perdido nas fezes, avaliado após dieta padronizada (balanço de gordura fecal). Quando não se dispõe desse exame, deve-se fornecer ao paciente pelo menos 50 mil unidades de lipase em cada uma das duas refeições principais[32]. Os extratos pancreáticos são apresentados na forma de cápsulas ou drágeas (para evitar inativação das enzimas, em particular da lipase, pelo suco gástrico) e administrados fracionadamente durante as principais refeições.

Quando a quantidade de extrato pancreático e a maneira de administrá-lo são corretas, os efeitos terapêuticos são logo observados na maioria dos pacientes. Assim, há redução no volume e aumento da consistência das fezes, ganho ponderal e melhora das condições nutricionais. Quando for desejável, a documentação da adequação da reposição enzimática pode ser obtida pela realização de um balanço de gordura fecal na vigência de seu uso.

Nos raros casos em que a resposta terapêutica não for a esperada, deve-se pensar na possibilidade da existência de hipercloridria, sendo necessária sua correção, o que é obtido pela administração de bloqueadores da secreção gástrica, preferencialmente os inibidores de bomba protônica. Nos casos que evoluem com má absorção, devem ser também administradas vitaminas lipossolúveis e do complexo B.

O DM deve ser tratado, além da orientação dietética, com hipoglicemiantes orais ou insulina. Os hipoglicemiantes orais são efetivos no início do quadro; no entanto, em fases mais adiantadas, é necessária a utilização da insulina, sendo importante que a dose seja cuidadosamente titulada, pois os pacientes estão mais sujeitos a episódios de hipoglicemia pela ausência de antagonização pelo glucagon, cuja produção também se encontra diminuída nas fases mais avançadas da pancreatite crônica.

Tratamento endoscópico

Nos últimos anos, vários procedimentos endoscópicos têm sido propostos no tratamento das pancreatites crônicas, sobretudo quando seus portadores desenvolvem crises dolorosas recidivantes, colestase, pseudocistos e derrames cavitários. Os procedimentos preconizados para tal fim incluem esfincterotomia pancreática, isolada ou associada à retirada de cálculos localizados na cabeça do pâncreas, colocação de endopróteses no ducto pancreático principal ou na via biliar, drenagem de cistos de retenção ou pseudocistos e alcoolização de plexo celíaco guiada por ecoendoscopia[34-36].

Os resultados do tratamento endoscópico não modificam a tendência evolutiva da pancreatite crônica e há necessidade de estudos controlados adequados, capazes de avaliar o real papel dos procedimentos endoscópicos no tratamento das pancreatites crônicas. A utilização da endoscopia como "ponte" para o tratamento cirúrgico é, hoje, menção habitual na literatura.

Tratamento cirúrgico

Cerca de 20% dos pacientes portadores de pancreatite crônica são tratados cirurgicamente, especialmente quando houver persistência das manifestações dolorosas, impossibilitando o exercício das atividades normais, mesmo após abstinência do álcool e cuidados terapêuticos adequados, ou quando surgem complicações durante a evolução da doença, como pseudocistos pancreáticos complicados, ascite, derrame pleural, necrose infectada, abscessos, fístulas pancreáticas, hemorragia digestiva de repetição ou incoercível e icterícia persistente[37].

As principais indicações cirúrgicas nos portadores da pancreatite crônica, observadas no grupo de pacientes acompanhados no ambulatório de doenças pancreáticas, encontram-se na Tabela 3[37].

O tratamento cirúrgico deve controlar a dor, corrigir a obstrução canalicular, fazer ressecções econômicas do parênquima glandular, retornar as enzimas ao tubo digestivo e corrigir alterações de órgãos e estruturas vizinhas.

De modo geral, as intervenções cirúrgicas podem ser divididas em dois grandes grupos, derivações e ressecções, sendo preferíveis as primeiras em relação às últimas, por permitirem maior preservação do parênquima pancreático.

Considerações finais

As doenças benignas do pâncreas podem ser classificadas em:

1. Anormalidades do desenvolvimento da glândula pancreática:
   - *Pancreas divisium.*
   - Pâncreas anular.
   - Pâncreas ectópico.
2. Doenças pancreáticas hereditárias
   - Pancreatite hereditária.
   - Pancreatite familiar.
   - Síndrome de Shwachman-Diamond.

Pancreatite aguda

Corresponde à inflamação aguda do pâncreas que pode envolver os tecidos peripancreáticos e/ou órgãos à

Tabela 3. Indicações de tratamento cirúrgico em portadores de pancreatite crônica acompanhados pelo Grupo de Doenças Pancreáticas (Clínico e Cirúrgico) do HCFMUSP

Indicação	n	%
Dor persistente	110	54
Pseudocisto	20	9
Ascite	19	8,6
Icterícia	16	7,2
Abscesso	13	5,9
Derrame pleural	8	3,6
Hemorragia digestiva	3	1,3
Fístula	2	0,9
Associação de fatores	2	0,9
Total	193	100

distância. É uma doença comum e com amplo espectro de apresentação, variando desde formas leves, mais comuns e que respondem bem ao tratamento conservador, a formas graves, que requerem internações prolongadas em unidades de terapia intensiva, uso de antimicrobianos de amplo espectro e intervenções cirúrgicas.

A classificação mais amplamente adotada para o estudo das pancreatites agudas é a de Atlanta, e os principais fatores etiológicos para as mesmas são a litíase biliar, a hipertrigliceridemia, os medicamentos, a hipercalcemia, as infecções, os procedimentos endoscópios sobre a via bíleo-pancreática, os tumores pancreáticos ou papilares e a fibrose cística.

Excepcionalmente, o álcool pode ser responsável por um episódio de comprometimento agudo pancreático.

As pancreatites agudas têm como evento inicial a ativação prematura do tripsinogênio no interior das células pancreáticas, em quantidades suficientes para superar os mecanismos de defesa capazes de proteger o pâncreas da tripsina ativada. O resultado disso é a ativação seriada dos demais zimogênios e da fosfolipase A2, promovendo a autodigestão do parênquima pancreático.

Pancreatite crônica

As PC caracterizam-se pela substituição irreversível do parênquima pancreático normal por áreas de fibrose e pelo surgimento de estenoses e irregularidades nos ductos pancreáticos. Tais lesões são, em geral, progressivas, mesmo com a retirada do fator causal.

As PC calcificantes, assim denominadas porque irão se calcificar com o passar do tempo, representam a quase totalidade dos casos de PC e correspondem às PC alcoólica, hereditária, nutricional, metabólica e idiopática.

No Brasil, a observação de casos de PC alcoólica é cada vez mais frequente; qualquer tipo de bebida alcoólica, fermentada ou destilada, pode levar à lesão pancreática crônica em um paciente com predisposição genética para tal; nesses casos, a quantidade de etanol consumida deve atingir a dose considerada crítica para que ocorra a lesão da glândula pancreática (80 e 100 mL de etanol puro diário, respectivamente para o sexo feminino e para o masculino, por um período superior a cinco anos).

Quando o fator etiológico para uma pancreatite não for esclarecido, devem ser lembradas tanto as pancreatites crônicas autoimunes como as mutações nos genes CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), relacionado à fibrose cística, PRSS1 (*cationic trypsinogen*), relacionado à pancreatite crônica hereditária, SPINK1 (*serine protease inhibitor Kazal type 1*), CTRC (*Chymotrypsin C gene*) e CASR (*calcium-sensing recepting gene*).

Referências bibliográficas

1. Klein SD, Affronti JP. Pancreas divisum, an evidence-based review: part I, pathophysiology. Gastrointest Endosc. 2004;60:419-25.
2. Lehman GA, Sherman S. Pancreas divisum. Diagnosis, clinical significance and management alternatives. Gastrointest Endosc Clin N Am. 1995;5:145-70.
3. Klein SD, Affronti JP. Pancreas divisum, an evidence-based review: part II, patient selection and treatment. Gastrointest Endosc. 2004;60:585-9.
4. Kiernan PD, ReMine SG, Kiernan PC, ReMine WH. Annular pancreas: Mayo Clinic experience from 1957 to 1976 with review of the literature. Arch Surg. 1980;115-46.
5. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet. 1996;14:141-5.
6. Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. Gut. 2004;53:1710-7.
7. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. Gastroenterology. 2013;144(6):1292-302.
8. Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M, et al. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. Gastroenterology. 1996;111:1593.
9. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, Tsiotos GG, Vege SS; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; 62(1):102-11.
10. Whitcomb DC. Acute pancreatitis. N Eng J Med. 2006;354:2142-50.
11. Pandol SJ. Acute pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2005;21:538-43.
12. Felga GEG, Mendes JMC, Silva RW, et al. Pancreatite aguda medicamentosa. Rev Bras Pâncreas. 2006;18:21-4.
13. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. Gut. 2000;47:546-52.
14. Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, Bakker OJ, Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Early management of acute pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(5):727-43.
15. Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis.Gastroenterology. 2013;144(6):1272-81.
16. Mayerle J, Simon P, Lerch MM. Medical treatment of acute pancreatitis. Gastroenterol Clin N Am. 2004;33:855-69.
17. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. Pancreatology. 2013;13-4(Suppl2):e1-15.
18. Meier R, Beglinger C, Layer P, et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. Clin Nutr. 2002;21(2):173-83.
19. Otsuki M, Hirota M, Arata S, et al. Consensus of primary care in acute pancreatitis in Japan. World J Gastroenterol. 2006;12(21):3314-23.
20. Fogel EL, Sherman S. Acute biliary pancreatitis: when should the endoscopist intervene? Gastroenterology. 2003;125:229-35.
21. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. Gastroenterology. 2001;120:682-707.
22. Costa MZ, Guarita DR, Ono-Nita SK, Nogueira JD, Nita ME, Paranaguá-Vezozzo DC, et al. CFTR polymorphisms in patients with alcoholic chronic pancreatitis. Pancreatology. 2009;9:173-81.
23. Dani R, Mott CB, Guarita DR, Nogueira CED. Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: a tale of two cities. Pancreas. 1990;5:474-8.
24. Mott CB, Guarita DR, Pedroso MRA. Pancreatite crônica. In: Lopes AC, Amato-Neto V (eds.). Tratado de clínica médica. São Paulo: Roca; 2009. p.1060-3.
25. Guarita DR, Coelho MEP, Mott CB, Bettarello A. Pancreatites crônicas: características clínicas, complicações e associação com outras afecções. Rev Hosp Clin São Paulo. 1989;44:221-6.
26. Stevens, T, Conwell, DL, Zuccaro, G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. Am J Gastroenterol. 2004;99:2256-70.
27. Alexandre M, Pandol SJ, Gorelick FS, Thrower EC. The emerging role of smoking in the development of pancreatitis. Pancreatology. 2011;11(5):469-74.
28. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. N Eng J Med. 2006;355:2.670-6.
29. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an Update on Classification, Diagnosis, Natural History and Management. Curr Gastroenterol Rep. 2012;14:95-105.
30. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2013;144(6):1282-91.
31. Mattar R, Lima GAS, Costa MAZG, Silva JMK, Guarita DR. Valor da elastase fecal na avaliação da insuficiência pancreática exócrina-resultados preliminares. J Bras Patol Med Lab. 2011;47(3):352.
32. Dominguez-Muñoz JE, Iglesias-Garcia J. Latest advances in chronic pancreatitis. Gastroenterol Hepatol. 2012;35(Suppl 1):86-90.
33. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. Gastroenterology. 2011;141(2):536-43.
34. Ahmed Ali U, Pahlplatz JM, Nealon WH, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Endoscopic or surgical intervention for painful obstructive chronic pancreatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;18:1:CD007884. Review
35. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, Nio Y, Rauws EA, Boermeester MA, et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology. 2011;141(5):1690-5.
36. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, Vahedi K, Delhaye M, Hittelet A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. Gut. 2007;56(4):545-52.
37. Cunha JEM, Penteado S, Jukemura J, Machado MCC, Bacchella T. Surgical and interventional treatment of chronic pancreatitis. Pancreatology. 2004;4:540-5.

Diarreia Crônica e Má Absorção

12

André Zonetti de Arruda Leite
Marcio Soares de Azevedo Branco

SUMÁRIO

Diarreia crônica

Introdução e definição

A palavra diarreia (derivado do grego *diárrhoia* – fluir, escorrer) é definida no dicionário *Aurélio* como: "evacuações de fezes líquidas e abundantes". Diarreia representa o sintoma de diversas patologias com diferentes mecanismos de ação. Estima-se que tal patologia afete até 5% da população, sendo uma importante causa de morbidade e mortalidade[1].

Cientificamente, tentou-se definir diarreia com base no número de evacuações (≥ 3 x/dia), no peso das fezes (> 200 g/dia) e mesmo pela relação entre partículas sólidas capazes de absorver água e o total de água nas fezes. Porém, na prática clínica, a diarreia é definida como aumento do número de evacuações associado à diminuição da consistência das fezes.

Outro ponto controverso é a duração mínima necessária para definir um quadro de diarreia como crônico, sendo geralmente aceita a manutenção do quadro por um período superior a quatro semanas[2].

Fisiologia

Íons e água movem-se bidirecionalmente através da mucosa intestinal, provocando absorção ou secreção de líquidos no intestino. Cerca de 8 a 10 L de líquidos passam diariamente pelo trato gastrintestinal (Figura 1), mas apenas 1,5 L chega ao cólon e somente 100 mL são eliminados nas fezes[3,4], o que demonstra a grande capacidade absortiva do intestino.

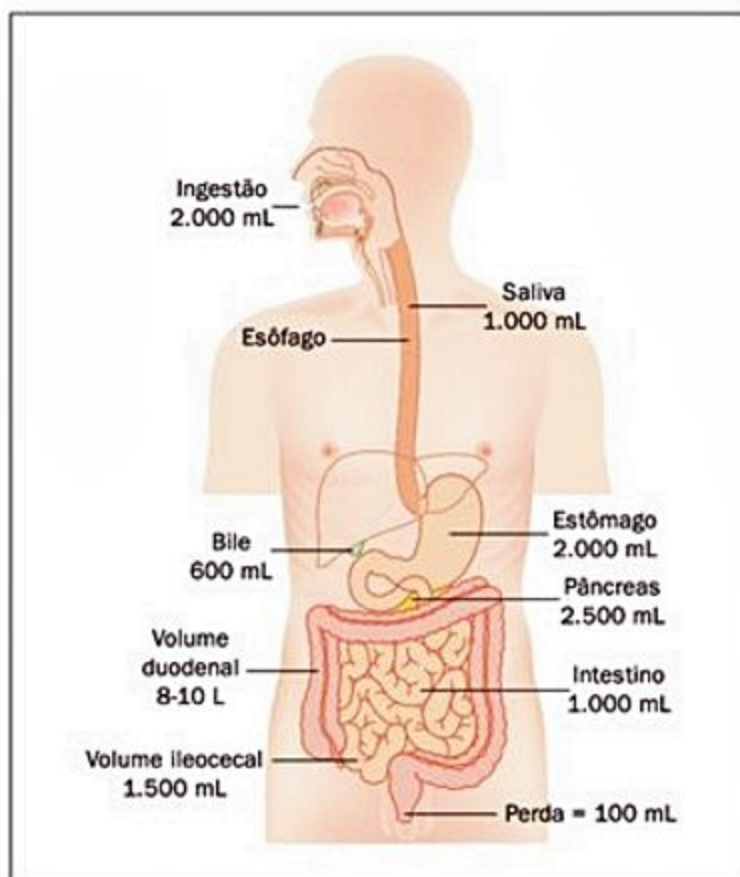



Figura 1. Absorção e secreção de líquidos pelo fundo gastrintestinal.

A função motora do intestino visa facilitar a digestão e absorção de nutrientes e fluidos. Em média, os alimentos levam três horas para passar pelo intestino delgado e atingir o ceco; o íleo funciona como um reservatório, esvaziando periodicamente *bolus* de conteúdo no ceco. As contrações no cólon resultam em segmentação e mistura do bolo fecal, ocorrendo, ocasionalmente, contrações de alta amplitude responsáveis pela propagação do bolo fecal. Essas ocorrem aproximadamente 6x/dia e concentram-se no período da manhã e após as refeições[5].

A diarreia é uma manifestação clínica relativamente comum decorrente de alterações na absorção, na secreção ou na motilidade intestinal.

Etiopatogenia

As causas de diarreia crônica são múltiplas e incluem:

a. Inflamação da mucosa.
b. Formação de gradiente osmótico.
c. Secreção de íons.
d. Causas iatrogênicas.
e. Má absorção de nutrientes.
f. Alteração da motilidade.

De maneira geral, a diarreia resulta do somatório de mais de um desses fatores, conforme pode ser visto no Quadro 1.

Como investigar

Se observarmos o Quadro 1, notaremos um grande número de causas de diarreia crônica, dificultando o diagnóstico etiológico e exigindo grande empenho por parte do médico para a sua definição. Dessa forma, uma boa história clínica, o exame físico e a realização de alguns exames laboratoriais simples são de fundamental importância para o direcionamento mais racional e produtivo na investigação diagnóstica[6,7].

1. História clínica: quando pesquisamos a história da moléstia atual, é importante entender o que o paciente caracteriza como diarreia, questionando diretamente número de evacuações, consistência e características das fezes. É importante diferenciar diarreia de incontinência fecal, ressaltando que muitos pacientes omitem a perda involuntária de fezes, que passa a ser frequentemente caracterizada pelo paciente como diarreia. A incontinência fecal exige investigação completamente diferente daquela proposta para a diarreia.

Um dos diagnósticos diferenciais importantes, em decorrência de sua alta frequência, é a síndrome do intestino irritável, portanto, sinais e sintomas que sugiram ou afastem essa possibilidade devem ser cuidadosamente observados[8], como:

- Presença de sangue nas fezes.
- Evacuações noturnas.
- Emagrecimento.
- Investigações anteriores.
- Tempo de evolução.
- Padrão da diarreia (contínua ou intermitente).

Quadro 1. Causa de diarreia crônica[8,9]
Diarreia osmótica
Ingestão de Mg+2, SO4-2, PO4-3
Má absorção de carboidratos
Consumo de grande quantidade de "polios"
Esteatorreia
Síndrome má absortiva
Doenças de mucosa
Intestino curto
Diarreia pós-ressecção intestinal
Supercrescimento bacteriano
Isquemia mesentérica
Má digestão
Insuficiência pancreática
Redução de sais biliares
Diarreia inflamatória
Doença inflamatória intestinal
Doença de Crohn
Retocolite ulcerativa
Colite linfocítica
Colite colágena
Jejunoileíte ulcerativa
Diverticulite
Doenças infecciosas
Colite pseudomembranosa
Infecções por bactérias invasivas
Tuberculose
Yersinose
Infecções virais
Citomegalovírus
Herpes-vírus
Infestações por protozoário
Ameba
Giárdia
Colite isquêmica
Enterocolite actínica
Neoplasias
Cólon
Linfoma
Diarreias secretoras
Abuso de laxativos
Síndromes congênitas
Toxinas bacterianas
Má absorção de sais biliares
Vasculites
Medicamentosa
Dismotilidade
Diarreia pós-vagotomia
Diarreia pós-simpatectomia
Neuropatia diabética
Hipertireoidismo
Síndrome do intestino irritável
Tumores neuroendócrinos
Gastrinoma
VIPoma
Somatostinoma
Mastocitose
Síndrome carcinoide
Carcinoma medular de tireoide
Doença de Addison

- Idade superior a 50 anos.
- Associação com dor abdominal e suas características.

2. *Características das fezes*: podem direcionar para a origem da diarreia, ajudando a estreitar as hipóteses diagnósticas; ou seja, diarreias com pequeno número de evacuações ao dia, porém volumosas, com odor fétido e presença de gordura ou alimentos não digeridos sugerem uma origem alta, com comprometimento da absorção ou digestão dos alimentos. Já os casos de diarreia em pequena quantidade, com presença de sangue vermelho vivo e acompanhadas de puxo e tenesmo sugerem o comprometimento do cólon distal por neoplasia ou inflamação. Da mesma forma, é importante observar a presença de manifestações extraintestinais, a qual é comum em pacientes com doença inflamatória intestinal, como uveíte, episclerite, pioderma gangrenoso, eritema nodoso ou mesmo a presença de artrite ou artralgia.

3. *Medicações*: medicamentos prescritos ou não devem ser questionados, já que uma infinidade deles podem ser causa de diarreia crônica, como antiácidos contendo sais de magnésio, antidiabéticos orais (acarbose, metformina), inibidor de lipase (orlistate), anti-hipertensivos (omelsartana), antirretrovirais e antibióticos[10]. Atenção especial deve ser dada aos anti-inflamatórios não esteroides, muitos pacientes utilizam esse tipo de medicação como analgésico para cefaleias, dores musculares e dismenorreia, sem conhecimento da sua ação anti-inflamatória. Outra informação importante é a mudança recente na alimentação, com especial atenção para alimentos da linha diet que contenham açúcares não absorvíveis, como os polióis (p. ex., sorbitol, maltitol), os quais podem desencadear flatulência e diarreia.

4. *Antecedentes pessoais*: doenças sistêmicas, como artrite soronegativa, diabete melito, hipertireoidismo, doenças do colágeno, deficiência de imunoglobulinas, radioterapia, úlceras pépticas de repetição e cirurgias gastrintestinais são causas de diarreia crônica, simplificando algumas vezes o diagnóstico. O uso de drogas injetáveis, promiscuidade sexual ou transfusão sanguínea também devem ser explorados.

5. *Antecedentes familiares*: casos na família de doença inflamatória intestinal, doença celíaca e neoplasia de cólon também direcionam a investigação e facilitam a realização do diagnóstico.

6. *Exame físico*: na grande maioria dos casos, o exame físico é normal ou não contribui para o diagnóstico. Especial atenção deve ser dada ao estado nutricional e à hidratação. Outro importante passo é o exame da região perianal, em que deve ser pesquisado a presença de fístulas, retocele e condição do esfíncter anal. No Quadro 2, pode ser vista a correlação entre sinais e etiologia da diarreias.

Investigação clínica

Para facilitar a investigação, recomenda-se, inicialmente, a divisão das diarreias crônicas em três grupos:

a. Esteatorreia.
b. Diarreia inflamatória.
c. Diarreia aquosa, que, por sua vez, é subdividida em secretora e osmótica.

Esta divisão é baseada na história clínica, em exames laboratoriais e, principalmente, nos exames qualitativo e quantitativo das fezes. No entanto, essa divisão é acadêmica e pouco prática, uma vez que a sensibilidade e a especificidade dos exames de fezes são baixas e pacientes com diarreia osmótica pura poderão apresentar perda significativa de gordura nas fezes, exclusivamente pela aceleração do trânsito intestinal, e direcionar erroneamente a investigação do caso. Assim, deve-se realizar a história clínica, o exame físico e os exames do Quadro 3 e, com esses resultados, prosseguir a investigação conforme a Figura 2, deixando os exames dos Quadros 4 e 5 para situações especiais.

Um importante exame na prática clínica é a colonoscopia, que permite a elucidação de diferentes patologias. A colonoscopia deve ser solicitada na suspeita de diarreia inflamatória ou em casos sem diagnóstico definido. Nesses, a realização de biópsias seriadas é fundamental para o diagnóstico de colite microscópica. O achado de pseudomelanose colônica é um sinal indicativo de abuso de laxativos, podendo ser útil na suspeita de diarreia factícia[10].

Recentemente introduzido na prática clínica, a calprotectina fecal é o mais promissor dos biomarcadores

Quadro 2. Sinais de interesse na diarreia crônica[2]

Achados no exame físico	Etiologia da diarreia
Dermatite herpetiforme	Doença celíaca
Artrite, episclerite e pioderma gangrenoso	Doença inflamatória intestinal
Flushing facial, hepatomegalia, sopro cardíaco	Síndrome carcinoide
Exoftalmia, sudorese, tremor	Hipertireoidismo
Fístula perianal	Doença de Crohn
Fraqueza de esfíncter anal	Incontinência fecal
Isquemia mesentérica crônica	Sinais de doença arterial periférica
Neuropatia periférica, *Acantosis nigricans*	Diabete melito
Hiperpigmentação cutânea	Doença de Addison
Urticária pigmentosa, dermatografismo	Mastocitose

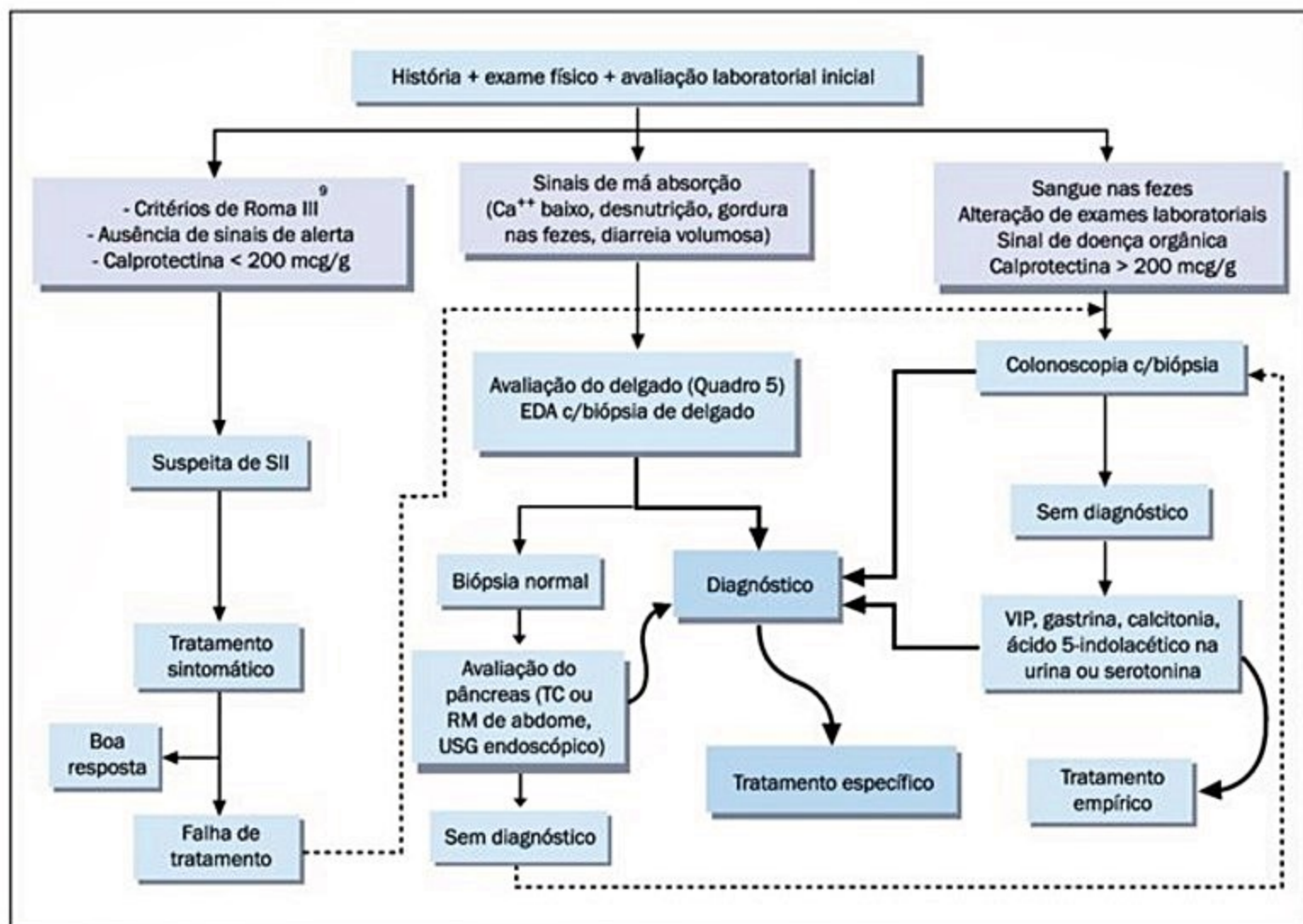



Figura 2. Investigação laboratorial do paciente com diarreia crônica.

de inflamação intestinal. A calprotectina fecal é uma proteína citoplasmática dos polimorfonucleares, com atividade antibacteriana, liberada em situação de inflamação e infecção, e em tais situações pode aumentar sua concentração em até 40 vezes. Por conta de sua longa estabi-

Quadro 3. Exames laboratoriais iniciais
Hemograma
Alfa-1-glicoproteína ácida
Proteína C reativa
TSH ultrassensível
Glicemia de jejum
Dosagem de imunoglobulinas
Antiendomísio
Enzimas hepáticas
Sorologia para HIV
ELISA nas fezes para pesquisa de giárdia
Parasitológico de fezes
Calprotectina

Quadro 4. Exames laboratoriais adicionais
Clearance de alfa-1-antitripsina
ELISA nas fezes para *Entamoeba histolytica*
Pesquisa da toxina para o *Clostridium difficile*
Pesquisa de *Criptosporidium, Microsporidium, Isospora belli*
Quantificação de godura fecal Esteatócrito Balanço de gordura
Pesquisas de substâncias redutoras
Cultura para *Campilobacter* e *Yersínia*
PCR ou microscopia eletrônica para *Tropheryma whipple*

Quadro 5. Avaliação do intestino delgado
Radiografia contrastada do intestino delgado
Enterotomografia
Enterorressonância magnética
Cápsula endoscópica
Enteroscopia (balão único, duplo balão, espiro)

lidade nas fezes, até sete dias, e resistência às ações enzimáticas e bacterianas, pode ser dosada nas fezes[11].

Atualmente a calprotectina fecal é usada na avaliação de atividade e recorrência nas doenças inflamatórias intestinais, mas apresenta grande utilidade na diarreia crônica. Nesse contexto, a realização da calprotectina fecal pode diferenciar doenças funcionais de orgânicas e evitar a realização de colonoscopia e exames desnecessários em pacientes com baixo risco[11,12].

Tratamento

O tratamento deve ser direcionado para a condição subjacente, quando possível. Quando a causa ou mecanismo específico não é elucidado, a terapêutica empírica pode ser benéfica. Nos casos de diarreia aquosa, opioides, como a loperamida ou difenoxilato, podem ser úteis no tratamento sintomático[6].

Má absorção

Má absorção é um termo comumente usado para descrever o resultado tanto de hidrólise ineficiente de nutrientes (má digestão) como de defeitos na absorção intestinal pela mucosa (má absorção propriamente dita) e no transporte de nutrientes adequadamente digeridos[13,14]. No entanto, hoje, deve ser vista como uma consequência de uma doença específica e não mais como uma síndrome ou uma doença, que resulta do mal funcionamento de um ou mais processos fisiológicos envolvidos na digestão e absorção, como solubilização de nutrientes, vitaminas e minerais; secreção hormonal; hidrólise dos alimentos ou capacidade absortiva da mucosa intestinal.

A má absorção, frequentemente, ocorre em associação a doenças do intestino delgado. No entanto, outros órgãos, como pâncreas, fígado, vias biliares e estômago também podem estar envolvidos em má absorção. Em decorrência do grande número de etiologias, graus variáveis de comprometimento e distintos substratos envolvidos, o quadro clínico pode variar consideravelmente, desde sua forma mais clássica, com manifestações de diarreia e esteatorreia, até apresentações mais discretas, como distensão abdominal ou alterações no hábito intestinal, ou mesmo com manifestações extraintestinais como anemia, perda óssea e distúrbios da menstruação.

Definição

A má absorção pode ser definida pela absorção deficiente de um ou mais nutrientes da dieta, independentemente de haver diarreia ou esteatorreia[15] (Quadro 6).

Fisiopatologia

A absorção de nutrientes, vitaminas e sais minerais pelo trato gastrintestinal depende dessas etapas: solubilização, liberação do substrato ou ligação a fatores, alteração química, digestão de macromoléculas, funcionamento motor e sensitivo do intestino, funções hormonais

Quadro 6. Etiologia da má absorção[16]
Doenças gástricas
Gastrite autoimune
Gastrite atrófica
Gastrectomia
Doenças pancreáticas
Insuficiência pancreática
Pancreatite crônica
Fibrose cística
Deficiências congênitas de enzimas pancreáticas
Tumores pancreáticos
Doenças hepáticas
Erros inatos da síntese ou transporte dos ácidos biliares
Cirrose hepática
Hipertensão portal
Doenças biliares
Tumores
Colangite esclerosante
Cirrose biliar primária
Doenças intestinais
Amiloidose
Enterite autoimune
Supercrescimento bacteriano
Doença celíaca
Doença de Crohn
Deficiência de enteroquinase
Defeitos congênitos dos enterócitos
Gastroenterite eosinofílica
Fístulas entéricas
Alergia alimentar
Doença enxerto *versus* hospedeiro
Hipolactasia
Infecções intestinais
Virais
Micobactérias
Protozoários
Helmintos
Doença de Whipple
Enterite isquêmica
Linfoma/doença imunoproliferativa do delgado
Ressecções intestinais
Mastocitose
Imunodeficiência primária
Pós-infeccioso
Enterite actínica
Sarcoidose
Doenças linfáticas
Linfangectasia intestinal
Primária
Secundária
Linfoma
Tumores sólidos
Trauma, lesão ou obstrução do ducto torácico
Tumores neuroendócrinos
Carcinoide
Glucagonoma
Somatostatinoma
Gastrinoma
Doenças vasculares e cardíacas
Insuficiência cardíaca congestiva
Pericardite constritiva

(continua)

Quadro 6. Etiologia da má absorção[16] *(continuação)*
Doenças endocrinológicas
Addison
Síndrome poliglandular autoimune tipo 1
Diabete
Hipertireoidismo
Doenças sistêmicas
Doença mista do tecido conjuntivo
Neurofibromatose tipo 1
Desnutrição proteico-calórica
Esclerodermia
Lúpus eritematoso sistêmico

e neuro-humorais, absorção e transporte pós-mucosa; qualquer uma delas pode estar comprometida na síndrome de má absorção (Quadro 7)[16].

Pacientes submetidos à gastrectomia parcial com reconstrução a Billroth II (gastrojejunoanastomose) podem desenvolver síndrome de má absorção resultante da liberação de secreções biliares e pancreáticas distantes de onde o quimo chega ao jejuno. Esses pacientes também possuem uma tendência ao supercrescimento bacteriano por causa da alça em fundo cego criada pelo procedimento cirúrgico e excluída do trânsito e menor estímulo à secreção pancreática pelo desvio do trânsito de alimentos do duodeno.

A lipase é a enzima responsável pela degradação dos lipídios ingeridos na dieta. Existe uma série de condições que prejudicam sua síntese ou ativação, entre elas, deficiência congênita da enzima, hipersecreção ácida no estômago (síndrome de Zollinger-Ellison) e destruição da glândula pancreática por fibrose cística, inflamação crônica (pancreatite) ou neoplasia.

Após a lipólise, o produto resultante (ácidos graxos e glicerol) interage com sais biliares e fosfolipídios para a formação de micelas, e sob essa forma ocorre a maior parte da absorção desses nutrientes. As micelas também incorporam colesterol e vitaminas lipossolúveis (A, D, E, K) em seus centros hidrofóbicos. Existe uma concentração mínima de sais biliares necessária para a formação de micelas. Portanto, condições em que sua síntese, transporte ou reabsorção estejam prejudicados, ou ainda quan-

Quadro 7. Fisiopatologia da má absorção

Mecanismo fisiopatológico	Substrato mal absorvido	Etiologia
Má digestão		
Deficiência de conjugação de ácidos biliares	Gorduras Vitaminas lipossolúveis Cálcio Magnésio	Doença do parênquima hepático Doença obstrutiva biliar Supercrescimento bacteriano no intestino delgado com desconjugação Deficiência de colecistoquinina
Insuficiência pancreática	Gorduras Proteínas Carboidratos Vitaminas lipossolúveis Vitamina B12	Doenças congênitas Pancreatite crônica Tumores pancreáticos Inativação de enzimas pancreáticas (síndrome de Zollinger-Ellison)
Digestão reduzida na mucosa	Carboidratos Proteínas	Doenças congênitas Deficiência de lactase adquirida Doenças generalizadas da mucosa (p. ex., doença celíaca, doença de Crohn etc.)
Consumo intraluminal de nutrientes	Vitamina B12	Supercrescimento bacteriano Infecção por helmintos
Má absorção		
Redução na absorção da mucosa	Gorduras Proteínas Carboidratos Vitaminas Minerais	Defeitos congênitos de transporte Doenças generalizadas da mucosa (p. ex., doença celíaca, doença de Crohn etc.) Ressecção ou *bypass* intestinal Infecções Linfoma intestinal
Diminuição do transporte	Gorduras Proteínas	Linfangiectasia intestinal primária Obstrução por tumores sólidos, doença de Whipple, linfomas Estase venosa (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva)
Outros mecanismos		
Diminuição da acidez gástrica e/ou secreção de fator intrínseco	Vitamina B12 Ferro	Anemia perniciosa Gastrite atrófica Ressecções gástricas
Alteração na motilidade gástrica	Gorduras Cálcio Proteínas	Ressecções gástricas Neuropatia autonômica
Trânsito intestinal rápido	Gorduras	Hipertireoidismo Neuropatia autonômica

do ocorre redução da disponibilidade luminal desses sais, provocam a má absorção, que se caracteriza principalmente pela deficiência de vitaminas lipossolúveis, uma vez que a absorção de ácidos graxos e glicerol pode se dar de outras formas, em um menor grau.

Supercrescimento bacteriano

As principais causas de supercrescimento bacteriano no intestino delgado estão relacionadas à diminuição da secreção ácida pelo estômago, como gastrite atrófica, uso de antiácidos ou cirurgias gástricas, que diminuem a secreção cloridropéptica; e à diminuição da motilidade intestinal, por *diabetes mellitus* ou esclerodermia. Condições anatômicas ou pós-cirúrgicas que levem à estase ou recirculação das bactérias habitualmente restritas ao cólon também provocam o supercrescimento bacteriano. As bactérias anaeróbias desconjugam precocemente os ácidos biliares, que assim são mais facilmente absorvidos, diminuindo, portanto, a concentração luminal e prejudicando a formação de micelas. As bactérias utilizam a vitamina B12 para a produção de folato e liberam proteases que degradam dissacaridases presentes na borda em escova do intestino delgado, levando à deficiência de dissacarídeos e de vitamina B12. O diagnóstico é feito por meio de cultura de aspirado duodenal ou jejunal ou por testes respiratórios. O tratamento envolve a correção dos fatores predisponentes, quando possível, uso de pró-cinéticos e antibioticoterapia, sendo tetraciclina, quinolonas, amoxicilina/clavulonato, cefalexina ou metronidazol as drogas de escolha.

Doença celíaca

A doença celíaca (DC) é uma doença induzida pelo consumo de proteínas presentes no trigo, centeio e cevada, que afeta primariamente o trato gastrintestinal em indivíduos geneticamente suscetíveis, levando a uma lesão característica, porém não específica da mucosa do intestino delgado, que resulta na má absorção de nutrientes pelo segmento envolvido, melhorando com a retirada do glúten na dieta.

A apresentação da DC varia desde oligossintomático/assintomático até as manifestações clássicas da doença como o déficit de crescimento, a desnutrição e a diarreia crônica.

Doença clássica: pacientes oligo ou assintomáticos

Epidemiologia

Atualmente, é considerada uma das doenças genéticas mais comuns na Europa e nos Estados Unidos e mesmo subdiagnosticada apresenta alta prevalência em diversos países.

No Brasil, estudos de rastreamento realizados em banco de sangue em indivíduos saudáveis encontraram uma prevalência de 1:681 até 1:273 doadores (Tabela 1). Essa prevalência é ainda maior em algumas subpopulações, como:

a. Crianças com baixa estatura (1:18)[17].
b. Pacientes diabéticos tipo I (1:21)[18].
c. Pacientes com queixas dispépticas (1:71)[19].

Genética

A predisposição genética é um fator bem estabelecido, demonstrada por concordância de 75% da doença entre gêmeos monozigóticos, com risco atribuído ao antígeno leucocitário humano (HLA) classe II, HLA-DQ2 e HLA-DQ8, encontrados em cerca de 95% dos celíacos.

Fisiopatogenia

A doença celíaca já era descrita nos tempos romanos, desde 1950, sabe-se que é desencadeada pela ingestão do glúten, mas apenas recentemente os mecanismos imunopatogênicos envolvidos têm sido elucidados.

A fisiopatogenia é complexa e envolve o sistema imune inato e adaptado em indivíduos geneticamente suscetíveis, além de fatores ambientais.

Apesar de os anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio serem utilizados como marcadores da doença, a lesão intestinal não é mediada pela resposta humoral, mas pela celular. Entre as células do sistema imune celular, os linfócitos intraepiteliais são de fundamental importância e estão diretamente envolvidos na atrofia das vilosidades, apresentando-se aumentados em todos os pacientes com doença celíaca, destacando-se que eles não retornam aos valores semelhantes ao da população normal mesmo após o tratamento. Por ação das IL-15, produzidas pelas células epiteliais ativadas pela gliadina[20] ou por células apresentadoras de antígenos, os linfócitos intraepiteliais sofrem um processo de transformação com expressão de marcadores de células NK, proliferam, produzem citoquinas pró-inflamatórias, reduzem a taxa de apoptose e, principalmente, adquirem a capacidade de lise celular pela liberação de granzima e perforina[25] (Figura 3).

Sabe-se que a transglutaminase tecidual é o antígeno-alvo do anticorpo antiendomísio e está envolvida na fisiopatogenia da doença celíaca de diversas maneiras. O anticorpo, quando se liga a transglutaminase, bloqueia sua ação e reduz a disponibilidade do TGF-beta na sua forma ativa[26]. A gliadina, por ser uma proteína com alto teor de prolamina e glutamina, é o substrato natural da transglutaminase. Após a ação da transglutaminase, a gliadina sofre um processo de deaminação, alterando sua carga elétrica e favorecendo sua afinidade por moléculas de histocompatibilidade classe II[27] (Figura 4).

A gliadina também estimula os macrófagos via My88 e resulta na ativação do sistema imune adaptada de forma específica com produção de citoquinas inflamatórias[28]. A transglutaminase expressa na região subepitelial da mucosa intestinal, de maneira anômala, forma com a gliadina imunocomplexos capazes de ativar as células T,

Tabela 1. Doadores de sangue com doença celíaca

Gandolfi et al.[21]	Brasília	1:681
Pereira et al.[22]	Curitiba	1:417
Melo et al.[23]	Ribeirão Preto	1:273
Alencar[24]	São Paulo	1:286

rearranjar o citoesqueleto e causar apoptose das células epiteliais[29]. Além disso, um subtipo do anticorpo antitransglutaminase é capaz de estimular os monócitos via receptor tipo Toll 4[30].

A gliadina induz ao aumento na permeabilidade intestinal, interferindo diretamente na sinalização da zona ocluden em todos os indivíduos, porém, em pacientes com doença celíaca, esse aumento é muito maior e mais prolongado[31].

Figura 3. Representação esquemática dos mecanismos imunopatogênicos da doença celíaca. LPMC: macrófago de lâmina própria; CD: células dendríticas; CAA: células apresentadoras de antígeno; HLA: antígeno leucocitário de histocompatibilidade; TCR: receptor de células T; LIE: linfócito intraepitelial.
Fonte: Di Sabatino et al., 2006[29].

Figura 4. Ação da transglutaminase sobre a gliadina.
Fonte: Farrell e Kelly, 2002[28].

Diagnóstico

O exame sorológico (antiendomísio IgA ou antitransglutaminase IgA) é de grande utilidade, pois apresenta alta sensibilidade e especificidade[32,33], no entanto, o diagnóstico ainda requer a documentação da lesão intestinal pelo exame anatomopatológico, com o objetivo de identificar as seguintes características: atrofia das vilosidades; hiperplasia de criptas; aumento dos linfócitos intraepiteliais (> 40/100 enterócitos)[34] (Figura 5).

Indivíduos com deficiência de IgA têm risco de 1,7 a 2,6% de manifestar a DC associada[35]. Assim, esse grupo particular de pacientes pode apresentar exames sorológicos falso-negativos.

Durante o exame endoscópico, o diagnóstico pode ser suspeitado pela presença de pregas com aspecto serrilhado (Figura 6).

A Figura 7 mostra uma sugestão para a investigação de pacientes com suspeita diagnóstica de doença celíaca.

Tratamento

O tratamento atual consiste na retirada completa e definitiva do trigo, da cevada e do centeio da alimenta-

Figura 5. Representação histológica do intestino delgado normal e na doença celíaca pré e pós-retirada do glúten.

Figura 6. Aspecto endoscópico da segunda porção do duodeno na doença celíaca.

Figura 7. Investigação de doença celíaca.

ção. A aveia pode ser tolerada pela maioria dos pacientes já em remissão da doença.

No futuro, é possível esperar que a manipulação genética desses cereais permita a substituição das proteínas imunogênicas por outras proteínas não imunogênicas, como as que estão presentes no arroz e no milho. Existem alguns estudos buscando a digestão desses peptídeos imunogênicos pela suplementação de endopeptidases nos alimentos, com resultados desanimadores, porém o melhor conhecimento do mecanismo envolvido possibilitará o bloqueio da produção de fatores relacionados à lesão intestinal, como a IL-15, ativação das células T NK ou a liberação de granzima e perforina.

Doença celíaca refratária

Pode ser definida como doença com característica compatível à doença celíaca que não responde à retirada do glúten por pelo menos seis meses, permanecendo com sintomas graves e provocando atrofia das vilosidades, considerando que todas as outras causas de atrofia de vilosidades tenham sido descartadas, incluindo o linfoma intestinal (Quadro 8). A causa mais comum de falta de resposta é o não seguimento estrito de forma consciente ou de maneira inadvertida de alimentos que contenham glúten.

Infecções: *Giardia intestinalis*

O quadro de infestação por esse protozoário pode variar de assintomático até diarreia crônica por má absorção, desnutrição e retardo de crescimento. Os fatores que levam ao desenvolvimento de quadros mais graves são hipogamaglobulinemia, alta densidade de parasitas e virulência do protozoário. A infestação crônica por giárdia causa:

a. Aumento da permeabilidade intestinal por supressão da claudina 1 e aumento da apoptose.

b. Prejuízo na absorção de glicose dependente do sódio.

c. Ativação dos mecanismos de secreção iônicos[36].

Doença de Whipple

A doença causada pelo *Tropheryma whippelii* é multissistêmica, envolvendo, além do trato gastrintestinal, o sistema nervoso central, o coração e outros órgãos. O diagnóstico definitivo é realizado pela detecção do *T. whippelii* por técnica de PCR associado ao achado característico de macrófogos tumefeitos positivos para o PAS no exame anatomopatológico[37].

Quadro 8. Causas de atrofia
Alergia ao leite de vaca (criança)
Síndrome pós-gastroenterite
Duodenite péptica
Doença de Crohn
Supercrescimento bacteriano
Gastroenterite eosinofílica
Radioterapia
Quimioterapia
Espru tropical
Desnutrição grave
Linfoma intestinal
Hipogamaglobulinemia Doença da cadeia alfa
Doença enxerto *versus* hospedeiro

Enterite actínica

Os pacientes submetidos à radioterapia podem desenvolver quadros de má absorção até 20 anos após o tratamento. Histologicamente, o quadro típico é de uma endarterite obliterativa de pequenos vasos. O quadro de má absorção está relacionado à extensão da lesão e à presença de estenoses[38].

Intolerância à lactose

A deficiência de lactase é a causa mais comum de má absorção seletiva de carboidratos. Neonatos apresentam alta concentração dessa enzima, mas durante o crescimento ocorre uma redução geneticamente programada e irreversível da sua atividade na maioria da população[39], resultando na má absorção da lactose, que pode ou não estar associada a sintomas gastrintestinais, conhecidas como intolerância à lactose[40]. A sintomatologia típica envolve dor abdominal em cólica, flatulência e eructações; secundariamente, pode ocorrer diarreia osmótica por dificuldade na reabsorção de grande quantidade de ácidos graxos de cadeia curta produzidos pela metabolização da lactose por bactérias colônicas. O diagnóstico se dá pelo teste (expiratório ou sanguíneo) após a sobrecarga de lactose, e o tratamento compreende uma dieta pobre em alimentos que contenham lactose ou pela reposição da lactase por via oral.

Distúrbios na drenagem linfática

O aumento na pressão do sistema linfático leva à perda e até à ruptura dos vasos linfáticos, com extravasamento para o lúmen intestinal de lipídios, gamaglobulina, albumina e linfócitos, provocando um quadro de diarreia e edema por hipoalbuminemia. Entre as principais causas, salientam-se a linfangiectasia intestinal congênita primária e as linfangiectasias secundárias, o linfoma, a tuberculose, a doença de Crohn, o sarcoma de Kaposi, a fibrose retroperitoneal, a pericardite constritiva e a insuficiência cardíaca congestiva grave.

Enteropatia perdedora de proteínas

Muitas das condições descritas anteriormente podem causar enteropatia perdedora de proteínas, seja com dano da mucosa, como nos casos de linfoma, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, doença de Whipple, lúpus eritematoso sistêmico e supercrescimento bacteriano, seja pela lesão linfática.

Mecanismos desconhecidos

Existem certas condições que são causadoras de síndrome de má absorção, porém o mecanismo desencadeante ainda permanece desconhecido, como o hipoparatireoidismo, a insuficiência de suprarrenal, o hipertireoidismo e a síndrome carcinoide.

Síndrome de má absorção no idoso

Qualquer doença que acometa os jovens pode também ocorrer nos idosos. Entretanto, existe uma prevalência aumentada de certas afecções com o passar da idade, como a pancreatite crônica e o supercrescimento bacteriano, ocasionada por hipocloridria e diminuição da motilidade intestinal. Mais raramente, pode haver má absorção por isquemia intestinal crônica[41].

Considerações finais

A investigação do paciente com diarreia crônica e má absorção é um grande desafio para o médico, por causa do grande número de doenças que podem se manifestar dessa forma. Por isso é imprescindível que a investigação seja racionalizada e direcionada conforme a história clínica.

Referências bibliográficas

1. Corinaldesi R, Stanghellini V, Barbara G, Tomassetti P, Giorgio R. Clinical approach to diarrhea. Intern Emerg Med. 2012;7(3): 255-62
2. Schiller LR. Definitions, pathophysiology and evaluation of chronic diarrhoea. Best Prac Res Clin Gastroenterol. 2012;26:551-62
3. Banks MR, Farthing MJ. Fluid and electrolyte transport in the small intestine. Curr Opin Gastroenterol. 2002; 18(2):176-81.
4. Masyuk AI, Marinelli RA, LaRusso NF. Water transport by epithelia of the digestive tract. Gastroenterology. 2002;122(2):545-62.
5. Anuras S, Sutherland J. Small intestinal manometry in healthy elderly subjects. J Am Geriatr Soc. 1984;32(8):581-3.
6. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea, 2. ed. Gut 2003;52(Suppl 5):v.1-15.
7. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology. 1999;116(6):1464-86.
8. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. 2006;130(5):1377-90.
9. Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology. 2004;127(1):287-93.
10. Abraham BP, Sellin HJ. Drug-induced, factitious & idiopathic diarrhea. Best Prac Res Clin Gastroenterol. 2012;26:633-48.
11. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellota F, Carvataio F et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. Clin Chem. 2003;49(6 pt 1):861-7.
12. Rheenen PF, Vijver EV, Fidler V. Faecal Calprotectin for screening of patients with suspected inflamatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ. 2010, 341.
13. Farrell JJ. Overview and diagnosis of malabsorption syndrome. Semin Gastrointest Dis. 2002;13(4):182-90.
14. Bai JC. Malabsorption syndromes. Digestion. 1998;59(5):530-46.
15. Walker-Smith J, Barnard J, Bhutta Z, Heubi J, Reeves Z, Schmitz J. Chronic diarrhea and malabsorption (including short gut syndrome): Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35(Suppl 2):S98-105.
16. Högenauer C, Hammer HF. Maldigestion and malabsorption. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Philadelphia: Elsiever; 2006. p.2199-241.
17. Queiroz MS, Nery M, Cancado EL, Gianella-Neto D, Liberman B. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. Braz J Med Biol Res: 2004;37(1):55-60.
18. Baptista ML, Koda YK, Mitsunori R, Nisihara, Ioshii SO. Prevalence of celiac disease in Brazilian children and adolescents with type 1 diabete melito. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41(5):621-4.
19. Lima VM, Gandolfi L, Pires JA, Pratesi R. Prevalence of celiac disease in dyspeptic patients. Arq Gastroenterol. 2005;42(3):153-6.
20. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. Gut 2006; 55(4):469-77.
21. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. Am J Gastroenterol. 2000;95(3):689-92.
22. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damiao AO, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. World J Gastroenterol. 2006;12(40):6546-50.
23. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, Troncon LE, Galvao LC. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirao Preto, State of Sao Paulo, Brazil. Dig Dis Scis. 2006;51(5):1020-5.

24. Alencar ML. Estudo da prevalência da doença celíaca em doadores de sangue na cidade de São Paulo. 2007. Tese (Doutorado em Gastroenterologia Clínica) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo; 2007. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5147/tde-20022009-132823/>. Acesso em: 2015/08/03.
25. Ebert EC. IL-15 converts human intestinal intraepithelial lymphocytes to CD94 producers of IFN-gamma and IL-10, the latter promoting Fas ligand-mediated cytotoxicity. Immunology. 2005;115(1):118-26.
26. Brandtzaeg P. The changing immunological paradigm in coeliac disease. Immunol Lett. 2006;105(2):127-39.
27. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. N Engl J Med. 2002;346(3):180-8.
28. Thomas KE, Sapone A, Fasano A, Vogel SN. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in celiac disease. J Immunol. 2006;176(4):2512-21.
29. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Rispo A, et al. Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease. Gastroenterology. 2005;129(5):1400-13.
30. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, Tridente G, Bason C, Sivori S, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. PLoS Med. 2006;3(9):e358.
31. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia CM, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. Scand J Gastroenterol. 2006;41(4):408-19.
32. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. Gastroenterology. 2005;128(4 Suppl 1):S38-S46.
33. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? Gastroenterology. 2005;128(4 Suppl 1):S25-S32.
34. Green PH, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19(3):389-400.
35. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. Gut. 1998;42(3):362-5.
36. Troeger H, Epple HJ, Schneider T, Wahnschaffe U, Ullrich R, Burchard GD, et al. Effect of chronic Giardia lamblia infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. Gut. 2006; gut.
37. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's Disease. N Engl J Med. 2007;356(1):55-66.
38. Cosnes J, Laurent-Puig P, Baumer P, Bellanger J, Gendre JP, Le Quintrec Y. Malnutrition in chronic radiation enteritis. Study of 100 patients. Ann Gastroenterol Hepatol. Paris. 1988;24(1):7-12.
39. Wang Y, Harvey CB, Hollox EJ, Phillips AD, Poulter M, Clay P, et al. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. Gastroenterology. 1998;114(6):1230-6.
40. Labayen I, Forga L, Gonzalez A, Lenoir-Wijnkoop I, Nutr R, Martinez JA. Relationship between lactose digestion, gastrointestinal transit time and symptoms in lactose malabsorbers after dairy consumption. Aliment Pharmacol Ther. 2001;15(4):543-9.
41. Holt PR. Diarrhea and malabsorption in the elderly. Gastroenterol Clin North Am. 2001;30(2):427-44.

13 Síndrome do Intestino Irritável

Ricardo Correa Barbuti
Matheus Freitas Cardoso de Azevedo
Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho

SUMÁRIO

Introdução

As doenças do sistema digestivo são divididas em duas grandes categorias. As doenças tidas como orgânicas, caracterizadas por alterações anatômicas ou estruturais, químicas, bioquímicas ou infecciosas que expliquem os sintomas ou mau funcionamento de determinado órgão e um segundo grupo, muito mais prevalente e de incidência crescente, o de doenças funcionais, justamente quando não existe ou não se conhece substrato orgânico[1].

Na tentativa de facilitar o diagnóstico e a conduta dessas doenças funcionais, além de normatizar as pesquisas nessa área, os pesquisadores se reuniram inicialmente em Roma, criando os chamados critérios de Roma. Essas normas já foram revistas duas vezes, de modo que atualmente usa-se o termo Roma III para defini-los. Contra estes critérios tem-se o fato de eles terem sido idealizados por renomados pesquisadores da Europa e dos Estados Unidos, fazendo com que esses critérios sejam especificamente voltados para essas regiões e suas específicas realidades, o que nem sempre traduz o que ocorre no Brasil[2].

Epidemiologia

A síndrome do intestino irritável (SII) constitui afecção funcional comum, afetando provavelmente 10 a 15% da população de países desenvolvidos, sendo duas a três vezes mais comum em mulheres do que em homens[3,4]. A definição dessa afecção evoluiu nos últimos anos de diagnóstico de exclusão para critérios essencialmente relacionados a sintomas clínicos, como os de Manning, Kruis, Roma I, Roma II e Roma III.

A SII representa de 10 a 15% de todas as visitas ao clínico e de 25 a 50% das consultas com o gastroenterologista, estimando-se 2,6 milhões de visitas em consultório e 3,5 milhões de consultas, incluindo visitas hospitalares[5]. Contudo, somente uma minoria desses indivíduos procura assistência médica.

Diagnóstico

Os critérios de Roma III são os mais utilizados para caracterização dessa patologia, definindo-a como dor e/ou desconforto abdominal recorrentes, por pelo menos três dias por mês, nos últimos três meses, associada com dois ou mais dos seguintes sintomas: melhora com a defecação e/ou alteração da frequência das evacuações e/ou alteração na forma das fezes. Dependendo do tipo de sintoma predominante pode-se dividi-la em quatro grupos (Quadro 1)[6,7]:

1. SII com constipação (SII-C): fezes endurecidas, ressecadas ou fragmentadas (cíbalos) em ≥ 25% e fezes amolecidas ou pastosas em < 25% das evacuações.
2. SII com diarreia (SII-D): fezes amolecidas ou pastosas em ≥ 25% e fezes endurecidas, ressecadas ou fragmentadas (cíbalos) em < 25% das evacuações.
3. SII forma mista (SII-M): fezes endurecidas em ≥ 25% e fezes amolecidas ou pastosas em ≥ 25%.
4. SII não determinada: insuficientes anormalidades na consistência das fezes para ser alocada em um dos subtipos citados.

A escala visual de Bristol (Figura 1) constitui ferramenta importante na caracterização do grupo da síndrome que o paciente se encontra, além de ter importância na avaliação de resposta clínica ao tratamento instituído[8].

Pode-se observar que pela definição de Roma III não há necessidade de qualquer exame subsidiário para o diagnóstico dessa afecção, desde que se respeite a presen-

Quadro 1. Critérios de Roma III para o diagnóstico de síndrome do intestino irritável*

Dor ou desconforto abdominal recorrente pelo menos 3 dias/mês, nos últimos 3 meses, associada com dois ou mais dos seguintes:

- Melhora com a defecação
- Início associado com uma mudança na frequência das evacuações
- Início associado com uma mudança no formato (aparência) das fezes

* Critérios preenchidos nos últimos 3 meses com início dos sintomas pelo menos 6 meses antes do diagnóstico

Quadro 2. Sintomas de alarme

- Sangramento digestivo
- Anemia
- Perda de peso
- Febre
- História familiar de câncer colônico
- Início dos sintomas após os 50 anos de idade
- Alteração recente no padrão dos sintomas
- Massa palpável ao exame físico abdominal

Quadro da escala de Bristol das fezes

Tipo 1		Pequenas, em bolotas e endurecidas
Tipo 2		Em forma de salsicha, empelotada e endurecida
Tipo 3		Em forma de salsicha com rachaduras na sua superfície
Tipo 4		Em forma de salsicha ou cobra, lisa e amolecida
Tipo 5		Pedaços macios em gotas com margens bem delimitadas
Tipo 6		Pedaços macios irregulares, fezes amolecidas
Tipo 7		Aquosa, sem pedaços sólidos. Inteiramente líquida

Figura 1. Escala de Bristol.

ça de sinais e sintomas de alarme (idade maior que 50 anos, anemia, hemorragia digestiva alta ou baixa, emagrecimento, febre, história familiar de neoplasia, alteração recente do padrão dos sintomas e massa abdominal palpável ao exame físico) (Quadro 2), que quando presentes obrigam o clínico a realizar uma investigação mais detalhada. Entretanto, mesmo a existência desses sinais e sintomas não é sinônimo de lesão orgânica, isto é, obrigam o médico a fazer uma investigação mais detalhada para doenças orgânicas, as quais não necessariamente estarão presentes e quando estiverem serão geralmente de caráter benigno.

Em revisão sistemática publicada em 2006, Whitehead et al. puderam mostrar que o valor preditivo positivo de sinais e/ou sintomas de alarme para diagnóstico de doenças orgânicas é menor que 10%[9]. Aqueles pacientes que preenchem os critérios de Roma, na ausência de sinais e/ou sintomas de alarme, apresentam valor preditivo positivo de 98% com sensibilidade de 63% para o diagnóstico de SII[10].

É importante ressaltar que, em razão da alta prevalência da SII, não é incomum sua associação com outras afecções orgânicas e funcionais, o que torna também o diagnóstico diferencial bastante amplo (Quadro 3). Outro fato epidemiológico digno de nota consiste na coexistência de vários distúrbios funcionais ou mesmo na "migração" de uma doença funcional para outra, considerando-se o mesmo paciente[9,11,12].

A necessidade de exames específicos, contudo, pode variar de região para região, dependendo das afecções mais comumente encontradas e naturalmente dos antecedentes familiares do paciente em questão. É o caso, por exemplo, do exame parasitológico de fezes em países com alta frequência de parasitoses intestinais ou do antiendomísio e/ou antitransglutaminase, na forma diarreica da SII, em países de prevalência elevada ou em pacientes com antecedentes familiares de doença celíaca. O mesmo se aplica à realização de colonoscopia em pacientes com histórico de doença inflamatória intestinal. Existem evidências de que também nos casos de diarreia crônica e colonoscopia macroscopicamente normal a incidência de colites microscópicas não seja desprezível, principalmente em idosos, sugerindo a realização de biópsias seriadas dos cólons de rotina[13]. A calprotectina fecal pode ser de grande ajuda no diagnóstico diferencial das diarreias (valores elevados sugerem patologias inflamatórias intestinais)[14].

É de suma importância que o clínico esteja atento para possíveis associações com outras doenças orgânicas

Quadro 3. Diagnóstico diferencial da síndrome do intestino irritável

Síndrome de má absorção
Intolerância à lactose
Doença inflamatória intestinal
Neoplasias
Doença celíaca
Síndrome da diarreia e da dor funcional
Doenças pancreáticas
Isquemia mesentérica
Colite microscópica
Endometriose
Transtornos psiquiátricos

em conjunto com a SII ou como diagnóstico diferencial, como a intolerância à lactose e a síndrome do supercrescimento bacteriano[15,16].

Após a história clínica e o exame físico, alguns exames complementares devem ser considerados para excluir patologias orgânicas que possam estar relacionadas aos sintomas do paciente. Apesar de terem o valor questionado pela ausência de estudos que comprovem custo-efetividade, um hemograma completo, provas de atividade inflamatória (proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação) e dosagem de hormônios tireoidianos devem ser solicitados para afastar possíveis causas secundárias. Especificamente na SII com predomínio de diarreia, recomendam-se executar a pesquisa sorológica de doença celíaca, afastar intolerância à lactose e realizar dosagem de calprotectina fecal e, eventualmente, teste respiratório para supercrescimento bacteriano.

É imperativo que o clínico tenha ciência do caráter crônico dessa afecção que leva a acentuado prejuízo da qualidade de vida, aumento do absenteísmo, além de muitas vezes levar inclusive a cirurgias desnecessárias, tornando a SII um verdadeiro problema de saúde pública[17,18].

Fisiopatologia

A fisiopatologia da SII é bastante complexa, envolvendo vários aspectos, como processamento alterado da dor visceral, por meio de processos alterados nas vias periféricas aferentes, processamento cortical da dor, controle descendente da percepção álgica, nocicepção visceral, disfunção autonômica e mesmo mecanismos genéticos podendo inclusive variar de indivíduo para indivíduo[3].

Reatividade gastrintestinal alterada (secreção e motilidade)

As alterações de motilidade e de secreção estão diretamente relacionadas com os sintomas referidos na SII. O tempo de trânsito e atividade colônica variam de acordo com o tipo de apresentação clínica da doença. De tal modo que, na SII-D, pode-se observar trânsito colônico acelerado ou desacelerado secundariamente a alterações na atividade mioelétrica do intestino delgado. Pacientes com SII-C e distensão abdominal normalmente apresentam tendência a trânsito mais lento, quando comparados a indivíduos saudáveis ou com constipação sem distensão[19].

Hipersensibilidade visceral

As presenças de hiperalgesia e mesmo alodínia são frequentes em pacientes com SII, embora não estejam presentes em todos os pacientes. Tais características podem ser mediadas por alterações nos impulsos viscerais aferentes, no processamento central ou mesmo na combinação entre eles[20,21].

Processamento no sistema nervoso central

O processamento central dos impulsos aferentes pode estar alterado na SII, podendo ser mediado por vários receptores, como N-metil D-aspartato (NMDA), serotonina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, substância P, bradicinina, taquininas e neurotrofinas[20].

Não existe processo inflamatório nítido na SII, pelo menos do ponto de vista macroscópico, como se pode confirmar com níveis normalmente baixos de calprotectina fecal. Entretanto, evidências mais recentes podem mostrar aumento de células inflamatórias em cólon e intestino delgado, especialmente nos casos de SII pós-infecciosa[19].

Síndrome do intestino irritável pós-infecciosa

A SII pode se desenvolver em cerca de 25% dos pacientes após gastroenterocolites agudas mais intensas. De alguma maneira, determinados pacientes não conseguem resolver o processo inflamatório pós-infeccioso, mecanismo que parece ser influenciado por características genéticas ou por grau de invasão da mucosa pelo agente infeccioso e consequente lesão neural. Outra teoria seria o provável desenvolvimento de má absorção de sais biliares, já que alguns pacientes parecem responder bem ao tratamento com colestiramina[22].

Em estudo recente, Pimentel et al.[55] avaliaram os níveis de anticorpos como biomarcadores para a SII-D em seres humanos, pela primeira vez utilizando grande número de pacientes com SII e não SII. Os autores observaram que os anticorpos do plasma à vinculina e cdtB (*Cytolethal distending toxin B*) estavam elevados em SII-D em comparação com controles saudáveis, indivíduos com doença celíaca e indivíduos com doença inflamatória intestinal, de modo que os biomarcadores parecem ser capazes de distinguir SII-D de todos os não SII.

Disbiose

Recentemente, vários grupos têm pesquisado a relação entre microbiota intestinal e SII, utilizando técnicas não dependentes de culturas, pois a maioria da microbiota não é cultivável. Quando comparados com indivíduos saudáveis, os pacientes com SII parecem apresentar microbiota diversa, tanto em adultos como em crianças. A disbiose presente vai modificar sobremaneira a barreira mucosa, diminuindo a secreção de muco e defensinas pela parede intestinal, reduzir a eficácia dos *tight junctions*, modificando assim a apresentação antigênica, alterando a resposta imunológica local e sistêmica, promovendo alterações motoras e secretórias intestinais, além de interferir diretamente com a trofia das células intestinais e com a sensibilidade visceral, perpetuando um processo mucoso inflamatório, observado principalmente nos casos de SII pós-infecciosa[3,23-25].

Genética

São vários os receptores intestinais envolvidos na fisiopatologia da SII, sua afinidade e densidade podem ser moduladas por genes específicos, muitos deles também relacionados com algumas afecções que tendem a acompanhar pacientes como SII, como a depressão: receptores de serotonina (*5-HT2A*, HTR3a,b,c,d,e), transportadores de serotonina *5-HTTLPR*, neuropeptídeo S (*NPSR1*), *adrenérgicos alfa-2*, *cathechol-O-methyltransferase*, *canabinoides (CB1, CB2)*[24]. A evidência mais convincente, entretanto, é o gene *TNFSF15*, que pôde ser observado em coortes independentes[26,27]. Assim genes podem influenciar função neural, barreira, atividade mastocitária ou imune, trânsito e secreção colônicos. Estudos focando anormalidades genéticas na SII podem fazer com que o tratamento seja direcionado para as alterações relacionadas com cada um dos genes[24].

Tratamento

A abordagem inicial passa pela relação médico-paciente profunda, em que o clínico deverá explicar a natureza da síndrome e sua cronicidade, ressaltando sua benignidade.

Os alimentos exercem forte influência sobre a motilidade e a secreção gastrintestinal, seja por receptores específicos, seja simplesmente por alterar o volume ou o pH da luz gastrintestinal, por mecanismos neurais, endócrinos e parácrinos. Vários tipos de receptores específicos são capazes de reconhecer as principais categorias de nutrientes. Além disso, a mucosa gastrintestinal expressa receptores gustativos das famílias T1R e T2R e vários membros da família de receptores iônicos de potencial transitório, todos envolvidos na detecção de qualquer substância que estimule as células sensoriais gustatórias específicas[28].

Os fatores dietéticos têm recebido cada vez mais importância, destacando-se mais recentemente as chamadas dietas pobres em FODMAP (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols*)[25,29]. Entre os FODMAP, há a lactose, cuja restrição é especialmente importante nos casos de intolerância comprovada. A diminuição da ingestão de glúten pode trazer benefícios mesmo em indivíduos sem doença celíaca, do mesmo modo que galactanos, outros frutanos, dissacarídeos (lactose, sacarose, maltose) e monossacarídeos (frutose, sorbitol, manitol e xylitol), também podem estar relacionados com a síndrome em pacientes intolerantes[29,30]. Alguns pacientes podem também responder a restrições alimentares específicas, ganhando bastante importância o que se chama de "diário alimentar", em que o paciente relata sua dieta e sua sensação de bem ou mal-estar, tentando-se assim relacionar ingestão de determinados alimentos ou grupos de alimentos a sintomas específicos[31].

O tratamento farmacológico (Quadro 4) é direcionado para o tipo de apresentação clínica do paciente em questão. Bastante importantes são os antiespasmódicos, já que faz parte da síndrome, por definição, a presença de dor e/ou desconforto abdominal. Entre estes, a mebeverina (200 mg, bid), o brometo de pinavério (100 mg, bid), o brometo de otilônio (40 mg, até tid), a *mentha piperita* 200 mg (1 a 2 cp, tid) e a trimebutina (200 mg, tid). Os resultados com esses fármacos nem sempre são imediatos, sendo necessário, muitas vezes, tratamento por até um mês para que o paciente melhore. Os antiespasmódicos podem ser usados tanto na SII-D quanto na SII-C[32,33].

A presença de supercrescimento bacteriano em pacientes com SII tem sido cada vez mais valorizada, o tratamento é realizado pelo uso de antibióticos, muitas vezes de largo espectro. Fármacos como metronidazol, ciprofloxacino, tetraciclinas, cefalosporinas são comumente utilizados. Contudo, o ideal seria a droga com pou-

Quadro 4. Tratamento farmacológico da síndrome do intestino irritável (SII) de acordo com o sintoma predominante

SII-C (constipação)	SII-D (diarreia)
Antiespasmódicos (trimebutina, brometo de otilônio, brometo de pinavério, *mentha piperita*)	Antiespasmódicos
Probióticos	Probióticos
Agonistas 5HT-4 (cisaprida, tegaserode)	
Antibióticos (rifaximina, metronidazol, quinolonas, cefalosporinas etc.)	Antibióticos
	Alosetron (antagonista 5HT-3)
	Adsorventes de sais biliares (colestiramina, colesevelam)
Antidepressivos (serotoninérgicos)	Antidepressivos (tricíclicos)
Analgésicos viscerais (pregabalina)	Analgésicos viscerais
	Mesalazina
	Cetotifeno, cromoglicato de sódio
	Loperamida
Terapias alternativas	Terapias alternativas

ca ou nenhuma absorção, para que os efeitos adversos fossem reduzidos. A rifaximina parece ser o medicamento ideal, embora ainda não esteja à disposição em alguns centros[34,35].

A SII é basicamente uma doença de hipersensibilidade visceral, sendo assim justificado o uso de analgésicos viscerais, como antidepressivos, sejam tricíclicos ou mesmo serotoninérgicos. A escolha de um ou de outro vai depender do tipo de SII (p.ex., SII-D preferir tricíclicos), da idade e do peso do paciente, já que os antidepressivos, além de interferirem com a motilidade e a sensibilidade visceral, podem também estar relacionados com alteração do sono e do apetite, sendo seu uso assim individualizado. Casos de alterações psiquiátricas evidentes devem ser encaminhados ao especialista[36,37].

Se a disbiose for comprovada na SII, os probióticos surgem como opção interessante. A escolha do probiótico vai depender do tipo de apresentação clínica da síndrome. A maioria dos estudos envolve uso de bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Ainda se carece de estudos bem conduzidos para que se possa tirar conclusões definitivas sobre a sua importância no tratamento da SII. Contudo, esses microrganismos têm todo potencial para, de fato, mostrarem-se eficazes: inibem o acoplamento de cepas patobiontes aos seus receptores intestinais, aumentam a eficácia da barreira mucosa, atuam diretamente sobre as imunidades intestinal e sistêmica, interferem sobre a motilidade e atuam sobre a sensibilidade visceral. O efeito probiótico existe enquanto as cepas são ingeridas, sendo assim necessária suplementação crônica[4,23].

Outra opção nos casos de SII-C seria a cisaprida (5 a 10 mg, VO, tid), agonista 5HT4 inespecífico, que embora com bons resultados clínicos em vários trabalhos foi retirada do mercado por causa de efeitos cardiovasculares (aumento intervalo QT), basicamente secundários a efeitos sobre os canais hERG de potássio no miocárdio[38,39]. Tegaserode, outro agonista 5HT4 inespecífico, que em decorrência dos potenciais efeitos adversos cardiovasculares, também foi retirado do mercado em vários países e em outros o uso é restrito a mulheres jovens sem história ou evidência de cardiopatia, na posologia de 4 mg, VO, bid[40,41]. A prucaloprida é também um agonista 5HT4, só que 150 a 250 vezes mais específica do que o tegaserode e a cisaprida, desprovida de efeitos adversos cardiovasculares, tem sido liberada para uso somente nos casos de constipação crônica, ainda sem evidências para uso na SII-C, na posologia de 1 a 2 mg, VO, 1 vezes ao dia[42].

Mais recentemente, também com indicação nos casos de SII-C, foi lançada no mercado americano a linaclotida, agonista GMPc, na dose recomendada de 145 a 290 mcg, VO, 1 vez ao dia[43]. Com mecanismo de ação similar, a lubiprostona age ativando diretamente os canais de cloro intestinais, na dose recomendada de 24 mcg, VO, bid[44,45].

Nos casos de IBS-D, o único medicamento aprovado nos Estados Unidos é o alosetron (0,5 mg, qd), um antagonista 5HT3, liberado para uso em mulheres com formas rebeldes de SII-D. Existem receptores 5HT3 distribuídos nos neurônios motores entéricos, aferentes periféricos e no sistema nervoso central. O antagonismo desses receptores reduz sobremaneira a dor visceral, o trânsito colônico e a secreção intestinal do delgado, tornando esse fármaco bastante eficaz no tratamento da síndrome. Casos de colite isquêmica fizeram com que esse medicamento fosse retirado do mercado americano, sendo reintroduzido posteriormente[46]. Outro medicamento que pode ser utilizado na SII-D é a loperamida, um agonista opioide sintético (2 a 4 mg, VO, até 4 vezes ao dia). Reduz de modo eficaz o trânsito intestinal, sem contudo apresentar efeito analgésico significativo, limitando um pouco o uso na SII[46].

A SII, como citado, pode ser desencadeada por quadros prévios de gastroenterocolite aguda. A maioria desses pacientes desenvolve SII-D. São esses casos também os mais relacionados com inflamação crônica da mucosa encontrada na SII, suportando o uso de anti-inflamatórios tópicos, como a mesalazina (1,5 a 2,4 g, VO, bid), cromoglicato de sódio (250 mg, VO, qid) e o cetotifeno[47-53].

Cerca de 25 a 33% dos pacientes com diarreia funcional e SII-D apresentam má absorção de sais biliares, normalmente estes casos podem ser confirmados após prova terapêutica com adsorventes de sais biliares, como a colestiramina (4 g, VO, bid) ou o colesevelam (1.875 mg, VO, bid)[46,47,54].

Nos casos de SII-D, novas drogas promissoras podem fazer parte em breve do arsenal terapêutico. É o caso dos inibidores da síntese de serotonina, como o LX-1031; antagonistas 5HT3, como o ramosetron; adsorventes de carbono esférico, como o AST-120; moduladores de receptores benzodiazepínicos, como o dextofisopam; e capa-agonistas opioides periféricos, como o asimadolina[46].

Novos fármacos também estão sendo desenvolvidos para o tratamento da SII-C. O mais promissor já mencionado e já disponível para o tratamento de constipação crônica é a prucaloprida. Outros agonistas 5HT-4 estão em desenvolvimento, como o velusetrag[47]. Novos agonistas do GMPc estão em desenvolvimento, como a plecanatida. Antagonistas das neuroquininas também são promissores, como o DNK333, assim como antagonistas do *N*-metil-D-aspartato (NMDA)[48].

Novos analgésicos viscerais podem também ser utilizados na SII em todas as suas apresentações, já que a presença de dor e/ou desconforto faz parte do diagnóstico da síndrome. Um exemplo é a pregabalina, bastante empregada em dor crônica[49].

Sendo a SII uma doença crônica e muitas vezes intensa, o uso de psicoterapia, técnicas de relaxamento, acupuntura ou mesmo hipnoterapia têm se mostrado úteis em muitos casos e podem ser armas interessantes para o clínico[50].

Considerações finais

A SII constitui afecção extremamente prevalente em todo o mundo, especificamente no Ocidente e em mulheres, o caráter crônico e a potencial intensidade dos sintomas fazem com que haja acentuado prejuízo da quali-

dade de vida. Há necessidade de tratamento global envolvendo medicamentos, terapias cognitivas, dieta e o que é mais importante, relação médico-paciente.

Referências bibliográficas

1. Talley NJ. Diagnosing an irritable bowel: does sex matter? Gastroenterology. 1991;100(3):834-7.
2. Quigley EM, Abdel-Hamid H, Barbara G, Bhatia SJ, Boeckxstaens G, De Giorgio R, et al. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol. 2012;46(5):356-66.
3. Keszthelyi D, Troost FJ, Masclee AA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012;303(2):G141-54.
4. Dai C, Zheng CQ, Jiang M, Ma XY, Jiang LJ. Probiotics and irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2013;19(36):5973-80.
5. Choung RS, Locke GR. Epidemiology of IBS. Gastroenterol Clin North Am. 2011;40(1):1-10.
6. Drossman D. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. 2006;130(5):1377-90.
7. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1480-91.
8. Palsson OS, Baggish JS, Turner MJ, Whitehead WE. IBS patients show frequent fluctuations between loose/watery and hard/lumpy stools: implications for treatment. Am J Gastroenterol. 2012;107(2):286-95.
9. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, VON Korff M, Turner MJ, et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(1):137-46.
10. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, DaCosta LR, Groll AG, Simon JB, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 1999;94(10):2912-7.
11. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. Am J Gastroenterol. 2003;98(11):2454-9.
12. Frissora CL, Koch KL. Symptom overlap and comorbidity of irritable bowel syndrome with other conditions. Curr Gastroenterol Rep. 2005;7(4):264-71.
13. da Silva JG, De Brito T, Cintra Damião AO, Laudanna AA, Sipahi AM. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. J Clin Gastroenterol. 2006;40(1):44-8.
14. Montalto M, Gallo A, Santoro L, D'Onofrio F, Landolfi R, Gasbarrini A. Role of fecal calprotectin in gastrointestinal disorders. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(12):1569-82.
15. Zhao J, Fox M, Cong Y, Chu H, Shang Y, Fried M, et al. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(8):892-900.
16. Heyman M, Nutrition Co. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2006;118(3):1279-86.
17. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(Suppl 1):121-9.
18. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. Gastroenterology. 2004;126(7):1665-73.
19. Malone MA. Irritable bowel syndrome. Prim Care. 2011;38(3):433-47;viii.
20. Buéno L, Fioramonti J, Garcia-Villar R. Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications. III. Visceral afferent pathways: a source of new therapeutic targets for abdominal pain. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000;278(5):G670-6.
21. Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med. 2012;367.
22. Spiller R, Lam C. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome. J Neurogastroenterol Motil. 2012;18(3):258-68.
23. Hosseini A, Nikfar S, Abdollahi M. Probiotics use to treat irritable bowel syndrome. Expert Opin Biol Ther. 2012;(17):1626-35.
24. Camilleri M, Katzka DA. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2012;302(10):G1075-84.
25. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al.;Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. Gut. 2013;62(1):159-76.
26. Swan C, Duroudier NP, Campbell E, Zaitoun A, Hastings M, Dukes GE, et al. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNFa. Gut. 2013;62(7):985-94.
27. Zucchelli M, Camilleri M, Andreasson AN, Bresso F, Dlugosz A, Halfvarson J, et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. Gut. 2011;60(12):1671-7.
28. Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. Am J Gastroenterol. 2013;108(5):698-706.
29. El-Salhy M, Ostgaard H, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. The role of diet in the pathogenesis and management of irritable bowel syndrome (Review). Int J Mol Med. 2012;29(5):723-31.
30. Muir JG, Gibson PR. The low FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. Gastroenterol Hepatol (N(200 mg, tid)Y). 2013;9(7):450-2.
31. Gibson PR, Barrett JS, Muir JG. Functional bowel symptoms and diet. Intern Med J. 2013;43(10):1067-74.
32. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. Rev Gastroenterol Mex. 2012;77(2):82-90.
33. Bouchoucha M, Faye A, Devroede G, Arsac M. Effects of oral pinaverium bromide on colonic response to food in irritable bowel syndrome patients. Biomed Pharmacother. 2000;54(7):381-7.
34. Sachdeva S, Rawat AK, Reddy RS, Puri AS. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: frequency and predictors. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(Suppl 3):135-8.
35. Pyleris E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Tzivras D, Koussoulas V, Barbatzas C, Pimentel M. The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 2012;57(5):1321-9.
36. Sohn W, Lee OY, Kwon JG, Park KS, Lim YJ, Kim TH, et al. Tianeptine vs amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, open-label, non-inferiority, randomized controlled study. Neurogastroenterol Motil. 2012;24(9):860-e398.
37. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2009;15(13):1548-53.
38. Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodriguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. Am J Gastroenterol. 2001;96(6):1698-703.
39. Aboumarzouk OM, Agarwal T, Antakia R, Shariff U, Nelson RL. Cisapride for intestinal constipation. Cochrane Database Syst Rev. 2011(1):CD007780.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Anvisa]. Deliberação da Anvisa sobre medidas regulatórias a serem adotadas nesse momento no Brasil para o produto Zelmac® (tegaserode). Informe SNVS/Anvisa/GFARM nº 1, 2007.
41. De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT4 receptor agonists: similar but not the same. Neurogastroenterol Motil. 2008;20(2):99-112.
42. Thayalasekeran S, Ali H, Tsai HH. Novel therapies for constipation. World J Gastroenterol. 2013;19(45):8247-51.
43. Lacy BE, Levenick JM, Crowell MD. Linaclotide in the management of gastrointestinal tract disorders. Drugs Today (Barc). 2012;48(3):197-206.
44. Rao S, Weber HC. New treatment targets for the management of irritable bowel syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(1):9-14.
45. Schey R, Rao SS. Lubiprostone for the treatment of adults with constipation and irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci. 2011;56(6):1619-25.
46. Camilleri M. Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(9):1151-60.
47. Manini ML, Camilleri M, Goldberg M, Sweetser S, McKinzie S, Burton D, et al. Effects of Velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. Neurogastroenterol Motil. 2010;22(1):42-9, e7-8.
48. Camilleri M, Di Lorenzo C. Brain-gut axis: from basic understanding to treatment of IBS and related disorders. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(4):446-53.
49. Paine P. Commentary: demystifying IBS mind-based therapies. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38(3):324.
50. Dorofeyev AE, Kiriyan EA, Vasilenko IV, Rassokhina OA, Elin AF. Clinical, endoscopical and morphological efficacy of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome. Clin Exp Gastroenterol. 2011;4:141-53.
51. Corinaldesi R, Stanghellini V, Cremon C, Gargano L, Cogliandro RF, De Giorgio R, et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(3):245-52.
52. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, et al. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. Gut. 2010;59(9):1213-21.
53. Leri O, Tubili S, De Rosa FG, Addessi MA, Scopelliti G, Lucenti W, et al. Management of diarrhoeic type of irritable bowel syndrome with exclusion diet and disodium cromoglycate. Inflammopharmacology. 1997;5(2):153-8.
54. Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, Odunsi-Shiyanbade S, McKinzie S, Busciglio I, et al. Pharmacogenetics of the effects of colesevelam on colonic transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. Dig Dis Sci. 2012;57(5):1222-6.

Pimentel M, Morales W, Rezaie A, Marsh E, Lembo A, Mirocha J, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. PLoS ONE. 2015;10(5):e0126438.

14 Constipação Intestinal

Matheus Freitas Cardoso de Azevedo
Carlos Felipe Bernardes Silva
Adérson Omar Mourão Cintra Damião
Aytan Miranda Sipahi

SUMÁRIO

Introdução

A constipação intestinal, também denominada obstipação, é uma das enfermidades gastrintestinais mais frequentemente diagnosticadas em todo o mundo. Entretanto, a sua definição ainda é bastante controvertida. Historicamente, a constipação intestinal era determinada apenas pela diminuição na frequência das evacuações, definição que evoluiu consideravelmente ao longo dos anos. Atualmente, a constipação deve ser conceituada como uma síndrome composta por sintomas intestinais decorrentes não somente da redução do número de evacuações (menos de três vezes por semana), mas também pela sensação de evacuação insatisfatória e incompleta, esforço evacuatório excessivo, dificuldade na passagem das fezes pelo canal anal, presença de fezes ressecadas ou necessidade de auxílio manual para a evacuação[1].

Na escala de Bristol (ver capítulo "Síndrome do Intestino Irritável"), na qual as fezes são classificadas de acordo com os diferentes formatos, os tipos 1 (pequenas, em bolotas e endurecidas) e 2 (em forma de salsicha, empelotada e endurecida) estão relacionados com a constipação[2]. Todavia, muitos indivíduos eliminam fezes dos tipos 1 e 2 e não são considerados constipados. Na verdade, o hábito intestinal que caracteriza a constipação intestinal é variável para cada indivíduo. No sentido de homogeneizar o conceito, foi definido por especialistas um critério consensual de constipação funcional denominado critério de Roma III (Quadro 1)[3].

Quadro 1. Definição de constipação intestinal (critérios de Roma III)

Presença de duas ou mais características listadas a seguir, nos últimos três meses, por pelo menos seis meses do quadro inicial	Esforço para evacuar em mais do que 25% das evacuações
	Fezes endurecidas ou fragmentadas em mais de 25% das evacuações
	Sensação de obstrução anorretal em mais de 25% das evacuações
	Manobras digitais para evacuar em mais de 25% das evacuações (p.ex., auxílio digital, apoiar o assoalho pélvico)
	Menos de três evacuações por semana
Incontinência fecal está raramente presente, apesar do uso de laxativos	
Presença de critérios insuficientes para o diagnóstico de síndrome do intestino irritável	

Dados epidemiológicos

Estudos americanos estimam que a prevalência da constipação intestinal esteja em torno de 12 a 19% da população[4]. No entanto, esse dado deve estar subestimado, visto que uma parcela considerável de indivíduos que sofre de constipação não procura assistência médica imediata. No Brasil, ainda não há estudos epidemiológicos acerca da real prevalência da constipação intestinal no adulto.

A maioria dos estudos epidemiológicos demonstra maior prevalência de constipação intestinal e uso de laxativos em idosos, especialmente no institucionalizado (próximo a 75% nesse grupo específico de pacientes)[5]. É estimado que mais de 30% dos indivíduos maiores de 60 anos apresentem constipação intestinal crônica. Apesar de não ser uma consequência fisiológica do processo de envelhecimento, uma série de condições relacionadas à senilidade pode contribuir para o aparecimento da constipação.

Outros fatores de risco são: sexo feminino, sedentarismo, polifarmácia, depressão, baixo nível socioeconômico e certos hábitos alimentares (p.ex., baixa ingestão de fibras)[5].

Levando-se em consideração que dois terços dos pacientes com constipação procuram assistência médica, frequentemente necessitando de exploração diagnóstica e uso de medicações, o custo para o sistema de saúde é bastante elevado[6]. Diante desses dados, têm sido preconizados programas preventivos (p.ex., alimentação saudável e bem balanceada, exercícios físicos etc.) a fim de diminuir os gastos tanto para o sistema de saúde público como para o privado. Um aspecto relevante é que a qualidade de vida de indivíduos com constipação é bem menor quando comparada com a de indivíduos com hábito intestinal normal e o tratamento clínico pode melhorá-la significativamente[7].

Etiologia e fisiopatologia

A constipação pode ocorrer isoladamente ou secundária a determinados medicamentos e/ou patologias subjacentes de origem gastrintestinal ou extraintestinal (Quadro 2). Nas situações em que a causa da constipação não é elucidada, deve ser considerado o diagnóstico de um distúrbio primário ou idiopático. Pacientes com constipação idiopática podem ser subdivididos em três grupos distintos de acordo com a fisiopatologia: aqueles com tempo de trânsito colônico normal, pacientes com trânsito colônico lento e aqueles com dissinergia pélvica[1,8]. Essa classificação é baseada na realização de testes fisiológicos, importantes naqueles pacientes cujas causas secundárias foram excluídas e que não responderam à abordagem terapêutica inicial.

Constipação com trânsito intestinal normal

É a forma mais frequente de constipação, também denominada constipação funcional ou constipação crônica idiopática. Nessa, os pacientes podem queixar-se de constipação associada a desconforto ou dor abdominal. Apesar de difícil, às vezes deve ser realizada a diferenciação entre constipação funcional e síndrome do intestino irritável com predomínio de constipação, visto ter implicações terapêuticas[9].

Quadro 2. Causas secundárias de constipação

Drogas (principais)	Opioides, anticonvulsivantes (carbamazepina), amiodarona, antidepressivos (tricíclicos), anticolinérgicos, antiparkinsonianos, sulfato ferroso, hidróxido de alumínio, verapamil, clonidina, atenolol, furosemida, bifosfonatos
Obstrução mecânica	Câncer colorretal, retocele, estenoses, compressão extrínseca por neoplasias malignas, complicações pós-operatórias
Doenças neurológicas	Doença de Parkinson, acidente vascular encefálico, esclerose múltipla, lesões medulares (meningocele, *tabes dorsalis*, traumas), neuropatia autonômica, tumores do sistema nervoso central
Doenças endócrino-metabólicas	*Diabetes mellitus*, hipotireoidismo, hipopituitarismo, hiperparatireoidismo, uremia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipercalcemia
Outros	Amiloidose, esclerose sistêmica, porfiria, doença de Chagas, doença de Hirschsprung, depressão

Constipação com trânsito intestinal lento

Caracterizada pelo retardo da passagem das fezes pelos cólons, geralmente avaliada pelo estudo do trânsito intestinal colônico. Clinicamente, os pacientes se queixam de baixa frequência evacuatória e distensão abdominal[10]. Além disso, tais pacientes tendem a ser mais refratários ao tratamento clínico. Em relação à fisiopatologia, os mecanismos não estão esclarecidos e parecem ser diversos. Postula-se que haja anormalidades no plexo mioentérico, alterações da inervação colinérgica e anormalidades do sistema de transmissão neuromuscular noradrenérgico[11]. Estudos recentes demonstraram haver diminuição do reflexo gastrocólico mediado por receptores serotoninérgicos ou por distensão antral, alterações na produção de óxido nítrico levando à dismotilidade colônica e modificações da regulação do sistema nervoso entérico[12,13]. Histologicamente, são observadas alterações em densidade e distribuição de neuropeptídeos do sistema nervoso entérico (p.ex., polipeptídeo intestinal vasoativo, substância P), diminuição do volume das células intersticiais de Cajal no cólon e aumento de neurônios entéricos em processo apoptótico[14,15].

Distúrbios anorretais (dissinergia pélvica)

Esta forma de constipação é caracterizada pela incoordenação do mecanismo defecatório dependente da musculatura pélvica[16]. A musculatura pélvica tem origem no assoalho pélvico e sua plena integridade é fundamental para o coordenado mecanismo de evacuação (Figura 1). Do ponto de vista clínico, nos distúrbios anorretais, as queixas mais frequentes são sensação de evacuação incompleta ou de "obstrução anal" e a necessidade de manipulação digital para evacuar[10]. Os distúrbios anorretais são causa bastante frequente de constipação na terceira idade, particularmente em mulheres. O diagnóstico é confirmado pelas alterações nos exames de manometria anorretal associadas ao teste de expulsão do balão e defecografia. Alguns pacientes com dissinergia defecatória apresentam trânsito colônico prolongado, o qual pode normalizar após o tratamento do distúrbio defecatório.

Os mecanismos fisiopatológicos dos distúrbios anorretais são diversos, já que abrangem um grupo heterogêneo de pacientes. Uma das causas principais é a dificuldade de relaxamento ou a contração inadequada do músculo puborretal e do esfíncter anal externo, denominada dissinergia do assoalho pélvico[16]. Outras causas incluem a incapacidade de retificação do ângulo anorretal e a descida excessiva do períneo[17], comum em mulheres de idade avançada, e naqueles pacientes com lesões orificiais, como hemorroidas e fissuras ou fístulas anais.

Figura 1. Musculatura do assoalho pélvico feminino. A integridade dos músculos pélvicos é fundamental para o controle da urina, a contração da vagina e o fechamento do ânus.

Constipação no idoso

A constipação intestinal no idoso é, na maioria das vezes, um distúrbio multifatorial e necessita de uma abordagem global e sistematizada para o melhor controle dos sintomas e da função intestinal. Os principais fatores etiológicos incluem: dieta pobre em fibras e baixa ingestão hídrica, diminuição da mobilidade e menor atividade física, maior número de comorbidades médicas e uso de medicações que têm como efeito colateral a constipação intestinal[18,19].

Outros fatores que não estão claramente envolvidos na gênese da constipação no idoso, ou que não foram amplamente investigados, incluem o processo de senescência de estruturas e mecanismos responsáveis pela formação das fezes e evacuação, como redução da prensa voluntária abdominal, da propulsão motora dos cólons, da percepção e complacência do reto e diminuição da pressão de contração e repouso do canal anal[17,20].

As altas taxas de constipação nos idosos resultam não só na diminuição da qualidade de vida, mas também contribuem para o desenvolvimento de complicações, como impactação fecal (fecaloma), úlceras estercorais, volvo, além de maior incidência de hospitalizações, com grande impacto econômico associado.

Avaliação clínica

Na avaliação clínica deve-se investigar, além de sintomas específicos de constipação, a presença de dor ou desconforto abdominal (pode sugerir síndrome do intestino irritável), questionar sobre repressão ao reflexo evacuatório, história de abuso de laxativos, hábitos alimentares e medicamentos de uso regular. A presença de incontinência urinária de esforço sugere disfunção do assoalho pélvico, enquanto o fato de desejar e não conseguir urinar está associado à inércia colônica. Os antecedentes obstétricos são importantes, pois partos múltiplos, difíceis e com uso de fórceps sugerem dano ao assoalho pélvico.

O médico deve estar atento ao tipo e às mudanças da dieta, além de fatores emocionais e psíquicos inerentes ao paciente, como história de abuso sexual e depressão. Determinados sintomas, como lentificação, sensação de frio, queda de cabelo e rouquidão alertam para o diagnóstico de hipotireoidismo, o qual pode ser causa da constipação. Os sinais e sintomas de alarme determinam investigação mais ampla da causa da constipação e incluem súbita mudança na frequência evacuatória, idade maior do que 50 anos, presença de sangue nas fezes, anemia, perda de peso e história familiar de câncer colorretal.

Ao exame físico deve-se pesquisar sinais de patologias que possam levar a quadro de constipação secundária. O exame neurológico é de suma importância, sendo necessário para descartar lesões centrais e, particularmente, lesões medulares. Nesses casos, a pesquisa da sensibilidade nas áreas sacrais é importante durante o exame físico. O exame físico do abdome pode revelar dor e/ou distensão, fezes endurecidas na região de palpação dos cólons ou massa inflamatória ou neoplásica.

Determinados achados na anamnese e no exame físico podem sugerir distúrbios da defecação (dissinergia do assoalho pélvico). O esforço evacuatório excessivo e prolongado, além da necessidade de pressão digital do períneo ou vaginal a fim de auxiliar e permitir a evacuação, são sugestivos desses distúrbios. Nas situações em que os distúrbios são pronunciados, até o conteúdo de fezes amolecidas pode ser difícil de eliminar.

A inspeção da região perianal, associado ao toque retal, pode evidenciar indícios de disfunção do assoalho pélvico. O toque retal pode inferir a pressão de repouso anal e a inspeção, avaliar o movimento do assoalho pélvico durante evacuação simulada solicitada pelo examinador. Algumas patologias podem gerar uma pressão anal de repouso elevada, tal como evidenciado pelo aumento da resistência à inserção do "dedo examinador" para o interior do canal anal (p.ex., *anismus*).

Outros achados possíveis ao exame físico incluem escape fecal na região perianal, doença hemorroidária, fissura anal e retocele. É importante ressaltar que apesar da utilidade do exame perianal e do toque retal para a identificação de disfunção do assoalho pélvico, o exame normal não exclui o diagnóstico[5,21].

Exames complementares

De maneira geral, a realização de exames complementares no diagnóstico da etiologia da constipação deve ser criteriosa. Assim, é importante considerar a precisa indicação de cada teste diagnóstico e o impacto que as informações obtidas terão sobre a terapêutica. Frequentemente, nas constipações de longa data e sem sinais e/ou sintomas de alarme, recomenda-se uma abordagem terapêutica pragmática, a qual desconsidera a realização de extensa investigação com exames complementares e envolve abordagem com modificações dietéticas e comportamentais aliadas ao uso de laxativos[22].

Alguns exames complementares devem ser considerados para excluir patologias mais prevalentes que possam estar relacionadas ao quadro de constipação. Apesar de terem o valor questionado pela ausência de estudos que comprovem custo-efetividade, hemograma, dosagem sérica de hormônios tireoidianos, glicemia de jejum, cálcio, potássio, magnésio e creatinina devem ser solicitados para afastar possíveis causas secundárias.

No Brasil, a sorologia para doença de Chagas é outro teste que pode ser realizado a depender da epidemiologia do paciente. Uma avaliação estrutural do cólon (colonoscopia) deve ser solicitada em determinadas circunstâncias, especialmente quando o paciente apresenta sinais e/ou sintomas de alarme (p.ex., idade superior a 50 anos, emagrecimento, sangramento nas fezes)[5,21].

Existem diversos exames voltados para a avaliação da função e da estrutura dos colóns e reto na abordagem da constipação[23,24]. O princípio e a indicação destes exames são apresentados na Figura 2 e no Quadro 3. Cabe ressaltar que em apenas 50% dos pacientes submetidos à minuciosa investigação complementar é definida a causa da fisiopatologia da constipação[25].

Tratamento

O tratamento clínico é, de maneira geral, empírico, e constitui a abordagem inicial nos pacientes com constipação, sendo exceção naqueles indivíduos que apresentam sinais de alarme. Nessa situação, a investigação complementar deve ser realizada e enfatizada na abordagem dos pacientes.

O tratamento clínico consiste em medidas dietéticas e comportamentais com modificação de hábitos de vida, associado particularmente ao uso de laxantes (Figura 3). Em casos específicos de defecação dissinérgica existe a opção de tratamento conservador com a utilização de *biofeedback*, conforme será discutido adiante.

Quadro 3. Testes de avaliação da estrutura e função dos cólons e reto: princípios e indicação
Trânsito intestinal colônico: substâncias radiopacas são ingeridas e radiografias abdominais são realizadas posteriormente. Avalia a inércia colônica e a disfunção do assoalho pélvico
Manometria anorretal: mede a pressão do canal anal e do reto, em contração e sob repouso, e o reflexo inibitório retal. Avalia a hipertonia do esfíncter anal, perda do reflexo inibitório retoanal e contração paradoxal do esfíncter anal externo (dissinergia)
Teste de expulsão do balão retal: avalia a capacidade de se evacuar balão cheio de água, geralmente 50 mL. Define a presença de distúrbios funcionais da defecação
Exame da latência motora do nervo pudendo: é colocado um eletrodo no nervo pudendo e mede-se a latência entre o estímulo e a resposta elétrica. Indicado no diagnóstico de lesões do nervo pudendo ou do esfíncter anal
Eletromiografia do esfíncter anal externo: são inseridos eletrodos em ambos os lados do esfíncter anal externo e se mede a atividade elétrica. Indicada nas lesões do esfíncter anal externo do tipo neurogênica por lesão (p.ex., trauma local ou obstétrico)
Eletromiografia do músculo puborretal: é inserido um eletrodo no músculo puborretal (assoalho pélvico) e se mede a atividade elétrica responsável pela coordenação do processo de contração e relaxamento da musculatura do assoalho pélvico durante a defecação. Indicada no diagnóstico de disfunção do assoalho pélvico e seguimento de terapêutica com *biofeedback*
Defecografia dinâmica: avalia o processo dinâmico do ato defecatório e das estruturas anatômicas relacionadas. As imagens do bário no reto são obtidas durante repouso, contração do assoalho pélvico, expulsão do bário e após a evacuação. O ângulo anorretal e a posição da junção anorretal são calculados durante essas manobras. É útil na detecção de anormalidades anatômicas, como retocele, sigmoidocele, enterocele, intussuscepção retoanal e prolapso retal e de alterações funcionais, como contração paradoxal da musculatura puborretal e disfunção do assoalho pélvico
Ultrassonografia endoanal: ultrassonografia com uso de transdutor de 360°, rotatório, na frequência de 7 ou 10 mHz. Indicado na investigação de lesões estruturais do esfíncter anal (p.ex., cicatrizes, atrofias)
Ressonância nuclear magnética pélvica: avalia a anatomia do esfíncter anal e a dinâmica do assoalho pélvico sem exposição radiológica. Método que apresenta as mesmas indicações que a defecografia dinâmica e a ultrassonografia endoanal, tendendo a substituí-los com maior precisão

Anamnese e exame físico

Considerar doença metabólica ou estrututal

Teste terapêutico: fibras + laxativos

Resposta inadequada

Manometria anorretal + teste de expulsão com balão

Normal

Inconclusiva

Anormal

Tempo de trânsito colônico

Defecografia

Desordem defecatória

Lento

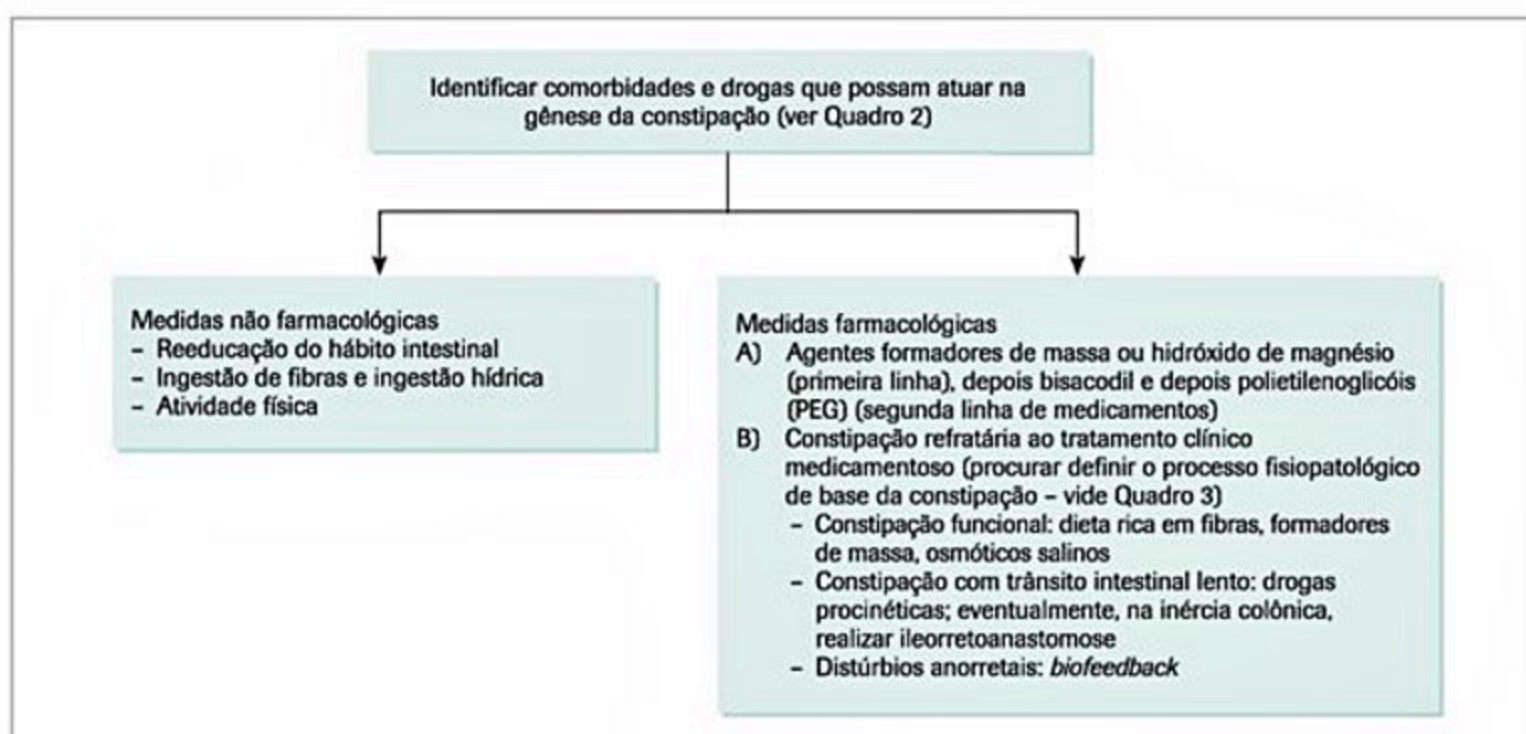
Normal

Normal

Anormal

Constipação com trânsito lento

Constipação com trânsito normal

■ **Figura 2.** Manejo inicial da constipação crônica (adaptado de Bharucha et al.[21]).

■ **Figura 3.** Abordagem terapêutica da constipação intestinal.

Em relação às medidas não farmacológicas, caso forem identificadas patologias ou uso de medicações que contribuam para a constipação, a primeira medida deve ser a retirada da respectiva medicação ou o tratamento da doença de base. As outras medidas incluem:

- Reeducação do hábito intestinal: o ato defecatório, de certa maneira, é um ato reflexo e condicionado. Nesse sentido, os pacientes devem ser estimulados a evacuar no mesmo horário e a evitar abolir o desejo de evacuar. O período da manhã, após o café matinal, tende a ser o horário mais adequado, visto que é quando os cólons estão com sua atividade motora propulsiva mais intensa e o reflexo gastrocólico é mais potente[26].
- Ingestão de fibras: no mundo ocidental, a ingestão de fibras tende a ser deficiente e é causa significativa de constipação intestinal. Recomenda-se que 30 g de fibras sejam consumidas diariamente[27], sendo estimulada a ingestão de frutas, vegetais e produtos integrais (p.ex., cereais). Todavia, tal aumento deve ser gradual, cerca de 5 g a cada semana, para evitar aumento do processo fermentativo intestinal com produção excessiva de gases, distensão e desconforto abdominal. O uso suplementar de fibras pode ser útil nos pacientes com dificuldades para alcançar a meta diária de fibras com a dieta[27].
- Ingestão hídrica: a baixa ingestão hídrica tem sido associada mais com o risco de impactação fecal do que com a constipação intestinal em si[28,29]. Contudo, visto que os líquidos são coadjuvantes na dieta rica em fibras a fim de que haja formação do bolo fecal, é recomendado aos pacientes ingestão hídrica de 1,5 a 2 litros ao dia. É evidente que essa orientação não se aplica a situações nas quais a hipervolemia deve ser evitada (p.ex., casos de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica).
- Atividade física: alguns estudos demonstraram que a baixa atividade física aumenta o risco de constipação[30] e que se exercitar regularmente diminui esse risco[31]. Porém, os limites individuais para a prática de exercícios devem ser respeitados, principalmente em indivíduos da terceira idade. Na medida do possível, devem ser estimuladas caminhadas diárias ou a prática de natação.

Nas situações em que não haja melhora da constipação intestinal com a adoção de medidas gerais, deve ser instituído o tratamento farmacológico.

Existem diferentes tipos de medicamentos denominados laxativos e classificados de acordo com o mecanismo de ação (Quadro 4):

- Formadores de massa: são compostos por fibras solúveis (p.ex., *psyllium*, goma guar, goma guar parcialmente hidrolisada), fibras insolúveis (p.ex., farelo de trigo, metilcelulose), ambas ou por fibras solúveis sintéticas (p.ex., policarbofila). Em comum, essas substâncias têm o fato de alcançarem o cólon praticamente intactas. São substâncias que aumentam o bolo fecal e estimulam o peristaltismo (mecanicamente), levando à diminuição do tempo de trân-

Quadro 4. Principais laxativos utilizados no tratamento da constipação intestinal

Classe dos laxativos	Mecanismo de ação
Formadores de massa *Psyllium* Metilcelulose Policarbofila Goma guar Goma guar parcialmente hidrolisada	Aumento e amolecimento do bolo fecal por absorção de água
Osmóticos Polietilenoglicol (PEG) Lactulose Hidróxido de magnésio Sorbitol	Por gradiente osmótico, retém água no cólon e aumenta a propulsão
Estimulantes Bisacodil Sene Cáscara sagrada Picossulfato de sódio	Estimulação do plexo mioentérico e da secreção de água e sódio
Emoliente Docussato de sódio	↓ tensão superficial, absorção de água e amolecimento das fezes
Lubrificante Óleo mineral	Formação de uma camada oleosa sobre o bolo fecal, facilitando a passagem através do trato intestinal
Enterocinéticos Tegaserode Prucaloprida	Estimulação do peristaltismo, agonista de receptor 5-HT4
Secretagogos Lubiprostone Linaclotide	Ação sobre os canais de cloro do tipo 2 das células do lúmen intestinal, aumentando a secreção de fluidos Ligação ao receptor C da guanilato ciclase com aumento da secreção de cloreto e bicarbonato no lúmen intestinal

sito intestinal e aumento da frequência evacuatória[32]. As fibras solúveis são altamente hidrofílicas e hidrossolúveis e, em contato com a água, formam um gel, tornando as fezes amolecidas. No cólon, sofrem ação bacteriana com geração de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, acetato e propionato, que, além de constituir o combustível do colonócito, também contribuem para o efeito laxante. As fibras insolúveis, menos hidrossolúveis, geram menos AGCC e agem mais por aumento do bolo fecal e estímulo do peristaltismo. Dependem, portanto, de um bom aparelhamento muscular e devem ser evitadas em pacientes com comprometimento muscular intestinal (p.ex., doença de Chagas, idosos, pacientes graves em terapia intensiva etc.) pelo risco de fecaloma e/ou obstrução intestinal[32,33]. A introdução das fibras deve ser gradual, a fim de se evitar flatulência e distensão abdominal (a geração de AGCC acontece em conjunto com a formação de gases)[27]. Além disso, os formadores de massa são indicados para pacientes com trânsito intestinal normal. Naqueles que apresentam trânsito colônico lento e disfunção anorretal, parece não ter efeito benéfico significativo[33].

▪ Osmóticos: são substâncias hiperosmolares que determinam a secreção de água para a luz intestinal, causam amolecimento das fezes e aumentam a atividade propulsora dos cólons. Incluem os salinos (p.ex., hidróxido de magnésio), açúcares pouco absorvíveis (p.ex., lactulose, sorbitol) e o polietilenoglicol (PEG). As evidências com o hidróxido de magnésio são pobres e podem ocorrer efeitos colaterais, como dor abdominal, flatulência, meteorismo, distúrbios eletrolíticos (p.ex., hipocalemia, hipermagnesemia) e interferência na absorção de medicações (p.ex., digoxina, clorpromazina). O PEG e a lactulona são capazes de aumentar a frequência evacuatória e melhorar a consistência das fezes nos pacientes com constipação crônica. Ambos parecem ter eficácia semelhante, apesar de alguns autores sugerirem superioridade do PEG em relação à lactulona[34]. O uso de laxantes osmóticos está frequentemente associado a queixas de dor ou desconforto abdominal, além de diarreia em até 40% dos casos. Por outro lado, o PEG é inerte e não degradado pela microbiota, por isso seu uso resulta em menos distensão abdominal e flatulência do que os açúcares não absorvíveis. Vale ressaltar que o uso do PEG pode acarretar distúrbios eletrolíticos, como hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia, hipocalemia e hiponatremia, entretanto, raramente com grande repercussão clínica[35,36]. Assim como as fibras, os laxantes osmóticos podem ser ineficazes em alguns pacientes, como naqueles com inércia colônica, megacólon ou defecação dissinérgica.

▪ Estimulantes: estes medicamentos são derivados do difenilmetano (fenolftaleína, bisacodil e picossulfato de sódio) e das antraquinonas (sene, cáscara sagrada e aloes). O mecanismo de ação desses laxativos consiste no aumento da motilidade e da secreção intestinal por meio da estimulação do plexo mioentérico colônico e da alteração do fluxo de água e eletrólitos. Em doses baixas, os laxativos estimulantes inibem a absorção de água e sódio; em doses maiores, estimulam a secreção[37,38]. De maneira geral, são medicamentos de ação rápida e têm como efeitos colaterais cólicas abdominais, incontinência fecal e hipocalemia. O uso crônico de antraquinonas pode levar ao aparecimento de uma pigmentação marrom escura da mucosa colônica denominada *melanosis coli*. Todavia, essa é uma condição benigna que tende a desaparecer com a suspensão da medicação[39]. A fenolftaleína está em desuso, pois alguns estudos sugeriram efeito carcinogênico[38-41]. Outra reação adversa associada ao uso crônico dos estimulantes laxativos, porém questionável e não devidamente comprovada em estudos clínicos, é a lesão do plexo nervoso mioentérico com consequente cólon catártico[40,41]. Em razão dessas considerações, esse grupo de laxantes é considerado de segunda linha na terapêutica da constipação intestinal, após a falha do tratamento com laxativos formadores de massa e/ou osmóticos[22].

▪ Emolientes: seu mecanismo de ação consiste em diminuir a tensão superficial e facilitar a entrada de água nas fezes determinando o amolecimento. A eficácia na constipação é menor do que a do *psyllium*[42]. Tem indicação nos casos de fissura anal e hemorroidas. O principal exemplo de medicamento dessa classe de laxativos é o docussato de sódio, geralmente comercializado em associação com outras classes de laxativos.

▪ Lubrificantes: o mais amplamente utilizado é o óleo mineral. Formam uma camada oleosa sobre o bolo fecal, facilitando a passagem através do trato intestinal e diminuem a reabsorção de água, acelerando o trânsito intestinal. Podem interferir na absorção de vitaminas lipossolúveis quando utilizados por longo período, além de apresentar risco de pneumonia lipídica se aspirados (utilizar com cautela em idosos, debilitados e indivíduos com disfagia)[43].

▪ Enterocinéticos (procinéticos): o tegaserode é um medicamento da classe dos enterocinéticos e atua como agonista do receptor 4 da serotonina (5-HT4). Age no sistema nervoso entérico, estimulando o reflexo peristáltico, a motilidade e a secreção colônica e aumenta o número de evacuações espontâneas, melhorando o esforço evacuatório e a satisfação global quando comparado ao placebo. No entanto, após o lançamento da medicação, observou-se maior incidência de mortes por acidentes cardiovasculares nos pacientes tratados com tegaserode quando comparados ao grupo placebo (0,1% *versus* 0,01%, respectivamente), o que levou à restrição da sua comercialização. Seu uso é permitido para mulheres com menos de 55 anos de idade e diagnóstico de síndrome do intestino irritável com predomínio de constipação, sem cardiopatia grave[44,45]. A prucaloprida, outra classe dos medicamentos enterocinéticos, é um agonista serotoninérgico altamente seletivo do receptor 5-HT4. É considerada uma opção para o tratamento de constipação crônica em mulheres, particularmente naquelas que não responderam aos laxativos convencionais, além de apresentar boa tolerabilidade, eficácia e segurança. Nas situações em que se utiliza a dose de 2 mg ao dia, aumenta de maneira significativa o número de evacuações semanais, melhora a consistência das fezes, aumenta o número de eva-

cuações com a sensação de esvaziamento completo e reduz os sintomas associados à constipação, com melhora na qualidade de vida. Em idosos acima de 65 anos, em pacientes com insuficiência renal ou com disfunção hepática, deve-se iniciar o tratamento com 1 mg ao dia e observar a tolerabilidade. O uso de dose maior (4 mg ao dia) não trouxe benefício terapêutico adicional, além de causar maior incidência de efeitos colaterais. Os efeitos adversos mais frequentemente observados com o uso da medicação são cefaleia, dor abdominal, náuseas e vômitos, nenhum com maior gravidade. Apesar de a prucaloprida ter o mecanismo de ação bastante semelhante ao do tegaserode e da cisaprida, apresenta menor risco de eventos cardiovasculares. Isso provavelmente se deve à maior especificidade de ligação ao receptor 5-HT4, enquanto os efeitos colaterais da cisaprida e do tegaserode parecem ser decorrentes da ação da droga em outros receptores. Entretanto, estudos de longo prazo são necessários para atestar sua real segurança[46-49].

- Secretagogos: os tratamentos disponíveis para a constipação nem sempre são satisfatórios, motivando a pesquisa de novas drogas que, na maioria, ainda não estão disponíveis comercialmente no Brasil. O linaclotide é um peptídeo sintético de 14 aminoácidos que faz parte do grupo dos novos fármacos com comprovada eficácia nos pacientes com constipação. Seu mecanismo de ação consiste na ligação ao receptor C da guanilato ciclase, presente na superfície luminal das células epiteliais intestinais. Consequentemente, ocorre aumento de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), ativando mecanismo intracelular de transdução do sinal e, em última análise, gerando aumento de secreção de cloreto e bicarbonato para o lúmen intestinal. Outro efeito do linaclotide é a melhora na motilidade intestinal. Além disso, estudos experimentais demonstraram eficácia do linaclotide na diminuição da dor visceral (nocicepção), provavelmente por meio de mecanismo também dependente de GMPc[50,51].

Em estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e placebo-controlado, publicado em 2011, e realizado em mais de 200 centros norte-americanos e canadeneses e envolvendo 1.276 pacientes, Lembo et al. demonstraram a eficácia do linaclotide em pacientes com constipação crônica não associada à síndrome do intestino irritável. Foram demonstrados melhora na consistência das fezes, aumento na frequência de evacuações, redução do esforço evacuatório e dos sintomas abdominais com o uso do linaclotide por 12 semanas, com doses de 145 e de 290 mcg em tomada única diária, 30 minutos antes do café da manhã. Além disso, foi observada melhora na qualidade de vida e no grau de satisfação dos pacientes, utilizando-se questionário validado e que foi aplicado antes e após o tratamento, com diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo[50].

Entre março de 2007 e fevereiro de 2008, Johnston et al. realizaram estudo de fase II em pacientes com constipação intestinal associada à síndrome do intestino irritável, segundo critérios de Roma II. Foi utilizado linaclotide durante 12 semanas, com doses diárias que variavam de 75 a 600 mcg. Foi constatada melhora dos sintomas de dor ou desconforto abdominal, assim como aumento na frequência evacuatória com todas as doses utilizadas, com melhores resultados nas doses de 300 ou 600 mcg ao dia. Os efeitos adversos considerados graves durante o estudo foram similares nos pacientes que recebiam linaclotide ou placebo[51].

Em ambas as publicações, observaram-se que os efeitos benéficos aconteceram precocemente, geralmente na primeira semana, e que se mantiveram ao longo do acompanhamento. A diarreia foi o efeito colateral mais associado ao uso do linaclotide, porém poucos pacientes descontinuaram a medicação, com resolução espontânea e sem necessidade de intervenção médica na maioria dos casos. Outras reações adversas descritas foram flatulência, distensão abdominal, náuseas e infecção de vias aéreas superiores[50,51].

O lubiprostone, outro medicamento da classe dos secretagogos, age sobre os canais de cloro do tipo 2 das células do lúmen intestinal, aumentando a secreção de fluidos. Assim como os enterocinéticos, também se mostrou eficiente no tratamento da constipação crônica, aumentando o número de evacuações semanais. O efeito colateral mais frequente associado ao uso do lubiprostone foi a náusea, que ocorreu em cerca de 30% dos pacientes, provavelmente pelo aumento da secreção gástrica. De maneira geral, o lubiprostone é seguro. Chey et al., ao acompanharem pacientes com uso de lubiprostone pelo período de até 52 semanas, não demonstraram nenhum óbito ou efeito colateral grave[43,52,53].

Biofeedback

O *biofeedback* é uma alternativa ao tratamento medicamentoso e cirúrgico da constipação intestinal, particularmente nos pacientes com síndrome da obstrução de via de saída, como nos distúrbios anorretais. Consiste em técnica de modificação comportamental, sendo tratamento de escolha para pacientes com defecação dissinérgica. Apresenta eficácia em até 70% dos casos e pode ajudar a corrigir as contrações inapropriadas da musculatura do assoalho pélvico e do esfíncter anal externo durante a defecação, com benefício sustentado de até dois anos após o término da terapia, sem a necessidade de treinamento adicional[54,55].

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico deve ser restrito aos casos de constipação refratária ao tratamento clínico. Para os pacientes com constipação de trânsito lento, a cirurgia mais indicada é a colectomia subtotal com ileorretoanastomose. Deve ser excluída no pré-operatório a coexistência de distúrbios de motilidade do trato gastrintestinal alto, que caracterizaria a dismotilidade pan-entérica, assim como a disfunção do assoalho pélvico. Existem vários procedimentos cirúrgicos para pacientes com obstrução da via

de saída. A escolha deve ser discutida de forma individualizada no âmbito da especialidade[5].

Considerações finais

A constipação intestinal é uma enfermidade bastante frequente nos consultórios médicos. A prevalência gira em torno de 10 a 20% dos indivíduos, sendo mais comum na população idosa e no sexo feminino. As causas da constipação podem ser classificadas em primárias e secundárias. As causas primárias (funcionais) são decorrentes de problemas inerentes ao próprio intestino e, conforme a fisiopatologia, são divididas em constipação com trânsito intestinal normal, constipação com trânsito intestinal lento e disfunção anorretal. As causas secundárias são diversas e estão descritas no Quadro 4. A avaliação inicial do paciente portador de constipação crônica incluem cuidadosa anamnese e exame físico. Em seguida, define-se a necessidade de exames laboratoriais, endoscópicos e/ou radiológicos. Os testes fisiológicos tendem a ser realizados em indivíduos selecionados que não responderam à abordagem terapêutica inicial.

A terapêutica inicial é direcionada para a correção dos fatores que contribuem para a constipação e envolve adequação da dieta (aumento da ingestão de fibras naqueles com dieta insuficiente), atividade física regular, tratamento de patologias relacionadas, assim como substituição de medicações que determinam a constipação, quando possível. Em relação ao uso de laxativos, vale ressaltar que são escassos os trabalhos bem conduzidos estudando a eficácia das diferentes drogas e esquemas terapêuticos. De maneira geral, recomenda-se como primeira escolha o uso de formadores de massa e/ou laxantes osmóticos. Os laxativos estimulantes são opção de segunda linha, bem como os enterocinéticos e secretagogos, indicados geralmente para os casos refratários. Outras modalidades terapêuticas incluem o *biofeedback*, nos casos de disfunções do assoalho pélvico, e as ressecções colônicas com anastomose ileorretal, na inércia colônica refratária ao tratamento clínico.

Referências bibliográficas

1. Shahid S, Ramzan Z, Maurer AH, Parkman HP, Fisher RS. Chronic Idiopathic Constipation: more than a simple colonic transit disorder. J Clin Gastroenterol. 2012;46(2):150-4.
2. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FE, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. Gut. 1992;33(6):818-24.
3. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1480-91.
4. Higgins PDR, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2004;99(4):750-9.
5. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. Gastroenterology. 2013;144(1):218-38.
6. Talley NJ. Definitions, epidemiology, and impact of chronic constipation. Rev Gastroenterol Disord. 2004;4(Suppl2):S3-10.
7. Dennison C, Prasad M, Lloyd A, Bhattacharyya SK, Dhawan R, Coyne K. The health-related quality of life and economic burden of constipation. Pharmacoeconomics. 2005;23(5):461-76.
8. Andromanakos N, Skandalakis P, Troupis T, Filippou D. Constipation of anorectal outlet obstruction: pathophysiology, evaluation and management. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(4):638-46.
9. Talley NJ. Differentiating functional constipation from constipation-predominant irritable bowel syndrome: management implications. Rev Gastroenterol Disord. 2005;5(1):1-9.
10. Koch A, Voderholzer WA, Klauser AG, Muller-Lissner S. Symptoms in chronic constipation. Dis Colon Rectum. 1997;40(8):902-6.
11. Rao SS. Constipation: evaluation and treatment. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32(2):659-83.
12. Bjornsson ES, Chey WD, Hooper F, Woods ML, Owyang C, Hasler WL. Impaired gastrocolonic response and peristaltic reflex in slow-transit constipation: role of 5-HT(3) pathways. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002;283(2):G400-7.
13. Tomita R, Tanjoh K, Fujisaki S, Ikeda T, Fukuzawa M. Regulation of the enteric nervous system in the colon of patients with slow transit constipation. Hepatogastroenterology. 2002;49(48):1540-4.
14. Sjolund K, Fasth S, Ekman R, Hulten L, Jiborn H, Nordgren S, Sundler F. Neuropeptides in idiopathic chronic constipation (slow transit constipation). Neurogastroenterol Motil. 1997;9(3):143-50.
15. Bassotti G, Villanacci V, Maurer CA, Fisogni S, Di Fabio S, Cadei M, et al. The role of glial cells and apoptosis of enteric neurons in the neuropathology of intractable slow transit constipation. Gut. 2006;55(1):41-6.
16. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. Am J Gastroenterol. 1998;93(7):1042-50.
17. Camilleri M, Lee JS, Viramontes B, Barucha AE, Tangalos EG. Insights into the pathophysiology and mechanisms of constipation, irritable bowel syndrome and diverticulosis in older people. J Am Geriatr Soc. 2000;48(9):1142-50.
18. Abyad A, Mourad F. Constipation: common-sense care of the older patient. Geriatrics. 1996;51(12):28-34.
19. Talley NE, Jones M, Nuyts G, Dubois D. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. Am J Gastroenterol. 2003;28(5):1107-11.
20. Akervall S, Nordgren S, Fasth S, Oresland T, Pettersson K, Hulten L. The effects of age, gender and parity on rectoanal functions in adults. Scand J Gastroenterol. 1990;25(12):1247-56.
21. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. Gastroenterology. 2013;144(1):211-7.
22. Bosshard W, Dreher R, Schnegg JF, Büla CJ. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. Drugs Aging. 2004;21(14):911-30.
23. Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2005;100(7):1605-15.
24. Barucha AE. Update of tests of colon and rectal structure and function. J Clin Gastroenterol. 2006;40(2):96-103.
25. Whitehead WE, Chaussade S, Corazziari E, Kumar D. Report of an international workshop on management of constipation. Gastroenterol Int. 1991;4:99-113.
26. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R. Ambulatory 24-hr colonic manometry in slow-transit constipation. Am J Gastroenterol. 2004;99(12):2405-16.
27. Thomas DR, Forrester L, Gloth FM, Gruber J, Krause RA, Prather C, et al. Clinical consensus: the constipation crisis in long-term care. Ann Long-Term Care. 2003;Suppl:1-16.
28. Wrenn K. Fecal impactation. N Eng J Med. 1989;321(10):658-62.
29. Lindeman RD, Romero LJ, Liang HC, Baumgartner RN, Koehler KM, Gary PJ. Do elderly persons need to be encouraged to drink more fluids? J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55(7):M361-5.
30. Whitehead WE, Drinkwater D, Cheskin LJ, Heller BR, Schuster MM. Constipation in the elderly living at home. Definition, prevalence, and relationship to lifestyle and health status. J Am Geriatr Soc. 1989;37(5):423-9.
31. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. Am J Gastroenterol. 2003;98(8):1790-6.
32. Muller-Lissner SA. Effect of wheat bran on weight of stool and gastrointestinal transit time: a meta-analysis. Br Med J (Clin Res Ed). 1988;296(6622):615-7.
33. Voderholzer WA, Schatke W, Muhldorfer BE, Klauser AG, Birkner B, Miller-Lissner SA. Clinical response to dietary fiber treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol. 1997;92(1):95-8.
34. Attar A, Lémann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourié B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. Gut. 1999;44(2):226-30.
35. Van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Kuiper MA, van Roon EN, Zandstra DF, van der Voort PH. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Crit Care Med. 2007;35(12):2726-31.
36. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. Cochrane Database Syst Rev. 2010;7:CD007570 (Review).
37. Petticrew M, Watt I, Sheldon T. Systematic review of the effectiveness fo laxatives in the elderly. Health Technol Assess. 1997;1(13):1-52.
38. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. N Eng J Med. 2003; 349(14):1360-8.
39. Badiali D, Marcheggiano A, Pallone F, Paoluzi P, Bausano G, Iannoni C, et al. Melanosis of the rectum in patients with chronic constipation. Dis Colon Rectum. 1985;28(4):241-5.
40. Joo JS, Ehrenpreis ED, Gonzalez L, Kaye M, Breno S, Wexner SD, et al. Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. J Clin Gastroenterol. 1998;26(4):283-6.
41. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives. Dis Colon Rectum. 2001;44(8):1201-9.
42. McRorie JW, Daggy BP, Morel JG, Diersing PS, Miner PB, Robinson M. Psyllium is superior to docusate sodium for treatment of chronic constipation. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12(5):491-7.

43. Tack J. Current and future therapies for chronic constipation. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(1):151-8.
44. Kamm MA, Müller-Lissner S, Talley NJ, Tack J, Boeckxstaens G, Minushkin ON, et al. Tegaserod for the treatment of chronic constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled multinational study. Am J Gastroenterol. 2005;100(2):362-72.
45. Wood P. Tegaserod in the treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome. Do the risks outweigh the benefits? Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2012;385(1):1-3.
46. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. Gut. 2009;58(3):357-65.
47. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. New Engl J Med. 2008;358(22):2344-54.
48. Quigley EM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. Therap Adv Gastroenterol. 2012;5(1):23-30.
49. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(7):745-67.
50. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. N Engl Med. 2011;365(6):527-36.
51. Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. Gastroenterology. 2010;139(6):1877-86.
52. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2008;103(1):170-7.
53. Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, Scott C, Panas RM, Ueno R. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(5):587-99.
54. Chiarioni G, Heymen S, Whitehead WE. Biofeedback therapy for dyssynergic defecation. World J Gastroenterol. 2006;12(44):7069-74.
55. Rao SS. Biofeedback therapy for constipation in adults. Best Pract Res Clin Gastroenterology. 2011;25(1):159-66.

15 Doença Inflamatória Intestinal

Aytan Miranda Sipahi
Fabiana Maria dos Santos
Matheus Freitas Cardoso de Azevedo
Adérson Omar Mourão Cintra Damião

SUMÁRIO

Introdução

A doença inflamatória intestinal (DII) corresponde a qualquer processo inflamatório crônico envolvendo o trato gastrintestinal, em que 80 a 90% dos casos englobam a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC). O restante, 10 a 20%, é representado principalmente pelas colites linfocítica, colagênica e indeterminada[1,2].

A RCU é conhecida desde o século XIX e a DC foi descrita pela primeira vez como ileíte regional, em 1932, por Crohn et al. Caracteriza-se pela inflamação transmural crônica do tubo digestório, da boca ao ânus, com predileção pela região ileal ou ileocecal e gera reação granulomatosa não caseificante. A RCU acomete a mucosa do cólon e do reto e classicamente apresenta distribuição simétrica e contínua[1,2].

Apesar de muitas outras doenças inflamatórias afetarem o trato gastrintestinal, a maioria pode ser distinguida por um agente etiológico específico ou por características e manifestações de atividade inflamatória. Em contraste, as causas das duas formas mais importantes de DII são desconhecidas. Apesar de inúmeros trabalhos que vêm sendo realizados nos últimos anos, envolvendo aspectos genéticos, imunológicos, infecciosos e ambientais que procuram esclarecer a etiologia, a RCU e a DC permanecem como doenças de causa indefinida[1-3].

Epidemiologia

A epidemiologia da doença é dificultada pela ausência de um exame padrão de refrência, além do fato de as modalidades diagnósticas serem invasivas e de alto custo, o que faz com que os casos diagnosticados representem apenas uma fração da real população doente. Apesar de a epidemiologia da DII ser extensamente descrita na literatura mundial, poucas publicações com casuística considerável descrevem esses dados em países em desenvolvimento, como o Brasil[4].

A incidência da doença varia de acordo com a área geográfica e com variáveis como o grau de industrialização e o correspondente nível de desenvolvimento socioeconômico das regiões estudadas, o que pode sugerir a intervenção de fatores ambientais. A DII é mais comum no norte da Europa, em países como a Inglaterra e em regiões como a Escandinávia e os Países Baixos; é reconhecidamente elevada na América do Norte, sobretudo nos Estados Unidos[5]. As taxas de incidência são baixas em países da África, da América do Sul e da Ásia[5,6].

A taxa de incidência de RCU varia extremamente, de 0,5 a 24 casos por 100 mil habitantes por ano e para DC pode variar de 0,1 a 20 casos por 100 mil habitantes por ano. O aumento significativo na incidência da DII em diversas regiões do mundo tem sido observado nos últimos anos. No entanto, uma constatação observada nesses estudos é que a predominância anteriormente relatada de RCU está diminuindo enquanto a DC torna-se mais prevalente[6].

No que diz respeito ao aumento do número de casos, os dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP – disciplina de Gastroenterologia, Grupo de Intestino) mostraram-se semelhantes à literatura, tanto para RCU quanto para DC.

A DII pode acometer indivíduos de ambos os sexos em qualquer faixa etária, porém incide predominante-

mente entre os 20 e 40 anos de idade, com pico de incidência da doença por volta dos 30 ou 40 anos; 10 a 25% dos pacientes têm o diagnóstico na infância ou na adolescência. É interessante salientar que a idade média de diagnóstico da DC tem aumentado nas últimas décadas. Isto se deve ao aumento no número de pacientes com idade superior a 60 anos incluídos nas casuísticas[6] (Tabela 1).

Os fatores étnicos relacionados com a DC são muito controversos. Parece haver maior incidência em indivíduos caucasianos no mundo[6]. Este dado poderia decorrer do fato de que a maioria dos estudos foi realizada em regiões em que a população caucasiana é maioria. A DC é mais comum entre os judeus ashkenazi[7]. A prevalência da DC na população judaica varia entre os diferentes países. Os conhecimentos epidemiológicos da DC na população judaica apontam interações genéticas e ambientais na etiologia. As maiores taxas de ocorrência entre judeus em diversas regiões do mundo evidenciam o papel da predisposição genética. O fato de a incidência em judeus variar entre diferentes países sugere que fatores ambientais possam influenciar de forma importante a predisposição herdada[7].

A DII tem se tornado mais comum em países industrializados, apontando a urbanização como um fator de risco em potencial, com a ocidentalização do estilo de vida ou a mudança de hábitos alimentares, hábito de fumar e somando-se mudanças ambientais. Nota-se atualmente o aumento da incidência da DII em países da América do Sul, da África e da Ásia, incluindo a China, modificando assim o perfil epidemiológico da doença[4-6]. Este fato tem motivado o interesse no mapeamento das DII em nosso meio; infelizmente, a determinação da incidência e da prevalência das DII no Brasil, bem como em todos os países em desenvolvimento, é dificultada pelas deficiências dos sistemas de registro de dados e acesso aos serviços de saúde pública[8].

Outros fatores que parecem estar associados com maior incidência da DII são a procedência de zona urbana, em comparação à origem rural, e o nível socioeconômico relativamente mais elevado. Os fatores de risco para DII incluem fatores genéticos (a serem apresentados mais detalhadamente na etiopatogenia) e os ambientais, como tipo de dieta (rica em carboidratos e pobre em frutas), uso de anticoncepcionais e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e ocorrência de infecções prévias (*Paramyxovirus, Mycobacterium avium paratuberculosis* e *Escherichia coli*), mas, apesar dos dados não serem plenamente convincentes, parecem também constituir fatores de risco para manifestação da DII. O aleitamento materno reduz o risco de desenvolvimento de RCU e DC[9] (Tabela 2).

A relação entre o tabagismo e a DII é bem estabelecida, porém intrigante. Enquanto o tabagismo tem efeito protetor em relação à RCU, está associado ao maior risco de desenvolvimento de DC. As razões para esses efeitos antagônicos do fumo sobre a DII são desconhecidas, e muitas hipóteses já foram propostas[10]. Finalmente, a questão da apendicectomia como protetora para o desenvolvimento da RCU tem sido alvo de muitas discussões. História pregressa de apendicectomia é menos comum na RCU do que em controles. Alguns autores também constataram que amigdalectomia é um fator de risco para DC, o que não foi confirmado por outros[11] (Tabela 2).

As tendências temporais da RCU e DC poderiam ser explicadas pelas diferenças em relação à higiene e à nutrição; nos países em desenvolvimento e em outras populações com elevada mortalidade perinatal, os pacientes com o potencial de desenvolver a DII seriam os primeiros a morrer de exposição prematura a infecções, o que levaria à baixa incidência dessas doenças 20 ou 40 anos mais tarde. O aumento da ocorrência de DII ainda requer muitas explicações, porém a exposição a infecções no início da vida provavelmente é de grande importância na etiologia da doença[12].

Etiopatogenia

Nos últimos anos, um grande impulso aconteceu na pesquisa sobre a etiopatogenia da DII, em razão da incorporação das técnicas de biologia molecular à pesquisa laboratorial, da padronização de modelos experimentais

Tabela 1. Principais dados epidemiológicos descritivos da doença inflamatória intestinal

Dados	RCU	DC
Incidência (por 100 mil hab.)	0,5-24	0,1-20
Prevalência (por 100 mil hab.)	35-100	10-100
Idade	Entre 20-40 anos; às vezes	≥ 1
Sexo (relação feminino:masculino)	2º pico entre 60-80 anos	< 1 ou > 1
Raça	Brancos > negros > asiáticos	
Etnia	Mais frequente em judeus; ashkenazi > sefarditas	
População urbana *versus* rural	Urbana > rural	
Nível socioeconômico e ocupação	Atinge mais indivíduos com nível socioeconômico mais alto; mais frequente entre os que trabalham em ambientes fechados	

RCU: retocolite ulcerativa; DC: doença de Crohn.

Tabela 2. Principais fatores de risco relacionados com a doença inflamatória intestinal (DII)

Fatores de risco	RCU	DC
História familiar	Pode estar presente em cerca de 10 a 20% dos casos	
Antecipação genética	Pode estar presente	Pode estar presente
Sistema HLA	HLA-DR2 HLA-DRB1*0103 HLA-DRB1*15	HLA-DR1/DQw5 HLA-DRB3*0301 HLA-A2
Localização de genes de suscetibilidade	*Loci* nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 12	*Loci* nos cromossomos 1, 3, 4, 6, 7, 12, 14, 16; no cromossomo 16 foi identificada mutação no gene NOD2 em 15-20% dos pacientes
Concordância da DII em gêmeos monozigóticos	6 a 36% (≅ 20%)	20 a 84% (≅ 67%)
Concordância da DII em gêmeos dizigóticos	0 a 3%	4 a 18% (≅ 8%)
Efeito do fumo	Reduz risco	Aumenta risco
Consumo de anticoncepcionais	Aumenta o risco de DII (questionado por alguns autores)	
Uso de anti-inflamatórios	Induz recaídas em ambas	
Dieta	Alto consumo de açúcar refinado e baixa ingestão de frutas foram descritos na DII (especialmente DC)	
Infecções	–	Possível associação com vírus do sarampo e *Mycobacterium paratuberculosis*
Aleitamento materno	Reduz risco	Reduz risco
Doenças na infância e no período pré-natal	Aumenta risco	Aumenta risco
Efeito da apendicectomia	Reduz risco (?)*	Não parece conferir risco**

Outros fatores de risco mencionados: estresse, uso de pasta de dente, líquen plano, eczema, psoríase, canhoto, esclerose múltipla. * Em especial naqueles cuja apendicectomia foi realizada antes dos 20 anos de idade[11]; ** Amigdalectomia é mencionada por alguns autores como fator de risco para DC[11].

de DII, da maior compreensão dos aspectos imunológicos e inflamatórios ligados à mucosa do trato gastrintestinal, da evolução do conhecimento sobre a microbiota intestinal e a interação com as células imunológicas e do desenvolvimento na área da genética[1,3,12]. Dessa forma, após muitos anos, passou-se a entender melhor o que ocorre na DII e, como fruto desse maior conhecimento, novas modalidades terapêuticas, bem mais eficazes, têm sido desenvolvidas com nítidos benefícios.

A etiopatogenia da DII envolve, basicamente, quatro aspectos que interagem entre si e com fatores ambientais: (a) fatores genéticos; (b) fatores luminais, relacionados à microbiota intestinal, seus antígenos e produtos metabólicos, e os antígenos alimentares; (c) fatores relacionados à barreira intestinal, incluindo os aspectos referentes à imunidade inata e à permeabilidade intestinal; e (d) fatores relacionados à imunorregulação, incluindo a imunidade adaptativa ou adquirida[1,3,12] (Figura 1).

Figura 1. Interação de diversos fatores na etiopatogenia da doença inflamatória intestinal.

Fatores genéticos

A influência de fatores genéticos na patogênese da DII é evidenciada pela maior ocorrência da RCU e da DC em membros da mesma família e em gêmeos monozigóticos (Tabela 2). Outro aspecto de interesse no âmbito genético diz respeito aos estudos em parentes assintomáticos de pacientes com DII[12].

A DII se comporta como uma doença genética complexa, isto é, poligênica, envolvendo a interação de muitas mutações em diferentes genes.

Uma descoberta de grande importância foi realizada por dois grupos independentes no ano de 2001. Os autores identificaram que polimorfismos do gene *NOD2/CARD15* conferem maior suscetibilidade para DC[13,14]. A forma mutante do NOD2 está presente em cerca de 10 a 20% dos pacientes com DC de origem caucasiana; das variantes mutacionais do gene *NOD2/CARD15* descritas até o momento, três apresentaram-se mais frequentes – Arg702Trp, Gly908Arg e Leu1007fs(3020insC)[13-17].

O gene *NOD2/CARD15* é responsável pela codificação de uma proteína também chamada NOD2. Esta proteína é um receptor proteico de células imunológicas que

detecta componentes bacterianos lipopolissacarídeos (LPS), que auxilia no controle da resposta inflamatória, pela modulação do fator nuclear kB (NF-kB). Portanto, a proteína NOD2 relaciona-se com o reconhecimento de componentes antigênicos bacterianos e desencadeia a resposta imune inata de defesa contra esses elementos. A proteína *NOD2* pertence à família caterpillar de proteínas intracelulares (caterpillar: domínio de recrutamento da caspase [*CARD*], potencializador de transcrição, ligado à R (purinas), rico em leucinas e também conhecido como CARD15). Estas proteínas têm em comum três domínios, a saber: (a) domínio rico em leucinas repetidas ligadas ao carbono terminal (*C-terminal leucine-rich repeat domain* [LRR]), local em que existe interação com o muramil dipeptídeo (MDP), produto da ação de hidrolases intracelulares sobre os peptideoglicanos (o antígeno bacteriano); (b) domínio de oligomerização ligado ao nucleotídeo (NOD); e (c) região terminal de nitrogênio contendo CARD ou pirina. Inicialmente, a proteína *NOD2* foi considerada um receptor intracelular (citosólico) para o LPS[15] (Figura 2).

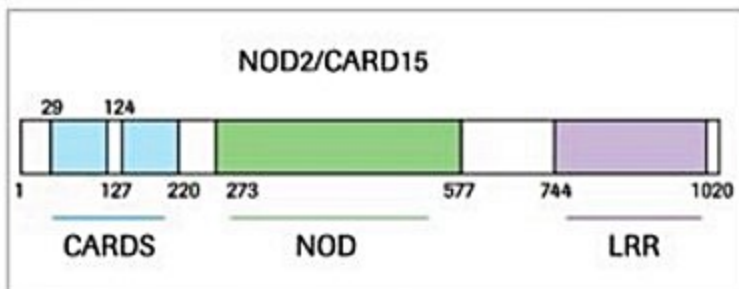



Figura 2. Representação esquemática da estrutura do gene NOD2/CARD15. CARD15: domínio de recrutamento da caspase, membro 15 (anteriormente nomeado NOD2); NOD: domínio de oligomerização ligado ao nucleotídeo; LRR: domínio rico em leucinas repetidas ligadas ao carbono terminal.

Os pacientes com DII apresentam um defeito na função da barreira epitelial intestinal, o que facilita a colonização e o constante estímulo de produtos bacterianos e citocinas pró-inflamatórias. É provável que uma resposta imunológica anormal aos ativadores bacterianos presentes na flora de indivíduos geneticamente suscetíveis desempenhe um papel na indução dessa exarcebada resposta inflamatória[13-15].

A presença da proteína NOD2 mutante na DC certamente ocasiona graves alterações na resposta imunológica aos antígenos bacterianos no lúmen intestinal. Entretanto, estudos subsequentes revelaram que era um derivado do peptideoglicano, o MDP, o antígeno de fato reconhecido. Assim, em condições normais, o receptor TLR2 (receptor do tipo Toll), expresso na superfície das células apresentadoras de antígenos, reconhece o peptideoglicano bacteriano, é hidrolisado por enzimas (hidrolases) intracelulares gerando MDP (muramil-dipeptídeo). O MDP é então reconhecido pelo domínio LRR da proteína *NOD2,* com consequente inibição da via de produção de citocinas denominada NF-kB. Já a forma mutante de *NOD2*, presente em pacientes com DC, não reconhece o MDP e deixa de exercer seu efeito normal inibitório (Figura 3). O resultado é a estimulação da via de produção de citocinas NF-kB, levando à amplificação do processo inflamatório[16].

Sem dúvida, a descoberta da mutação no gene *NOD2* na DC representou um marco na história da etiopatogenia da DII e descortinou novas possibilidades para o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento da DII, incluindo a correção da mutação genética. Além disso, essa descoberta vai ao encontro das evidências sobre a relevância dos fatores luminais (p. ex., bactérias e seus produtos) na etiopatogenia da DII[13-16]

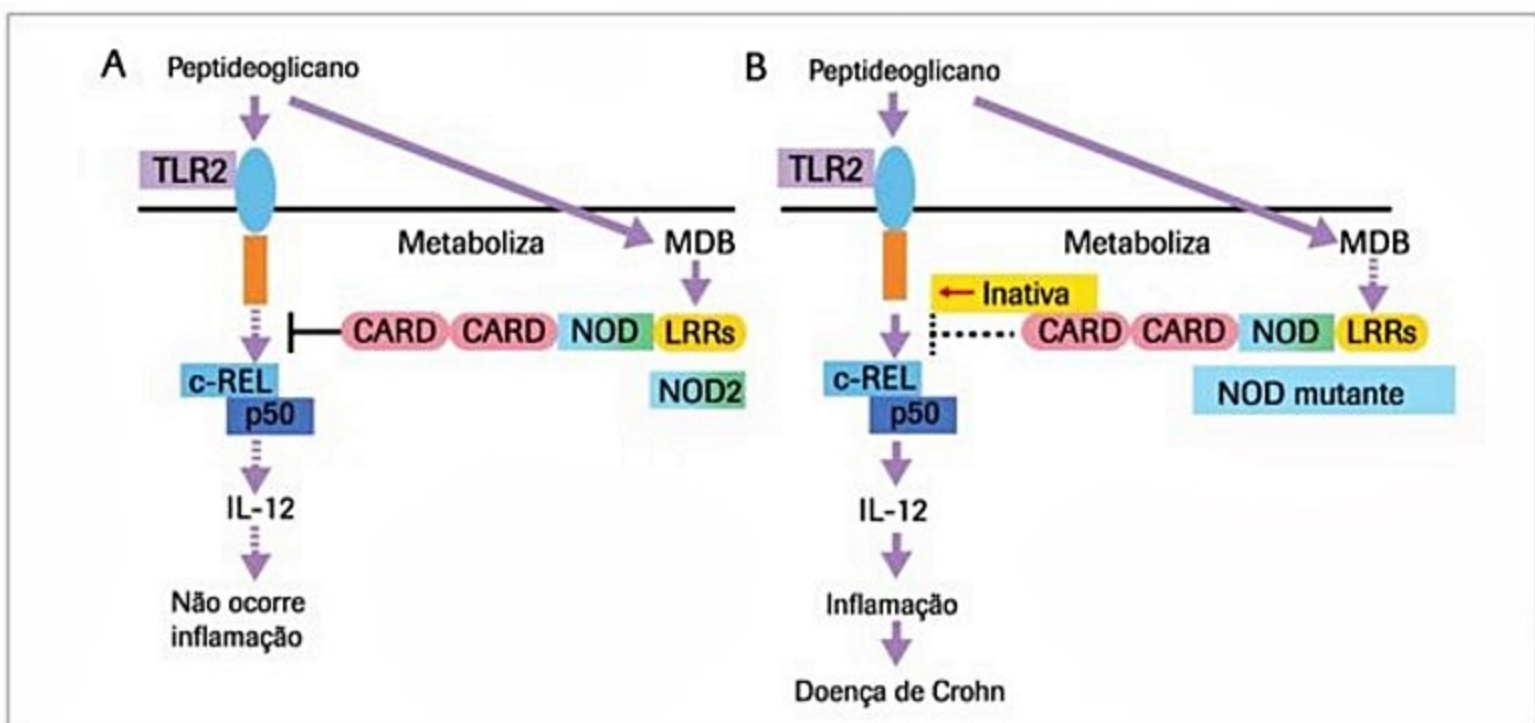



Figura 3. Representação esquemática do papel da proteína NOD2 mutante no processo inflamatório da doença de Crohn[16].

Novos avanços têm ocorrido para a compreensão do papel dos fatores genéticos na DII, como estudos baseados na análise de SNP (*single nucleotide polymorphism* – polimorfismo de nucleotídeo único), abordagem de genes candidatos e estudos de colite experimental em modelos animais. Na última década, foram descritos novos genes envolvidos com a DII[9,12-16]. Pesquisadores identificaram outros polimorfismos ligados à DII no gene do receptor da interleucina 23 (IL-23). Esta é uma citocina que regula a inflamação crônica, participa da resposta do hospedeiro contra infecções bacterianas e na DC. Seu receptor IL-23R está presente em linfócitos e macrófagos. O polimorfismo encontrado nesse gene afeta a via de sinalização da IL-23, alternando a resposta para inflamação crônica, e confere resistência à DC. Estes achados sugerem que o bloqueio da via de sinalização de IL-23 pode ser um tratamento racional para DII. Certamente outros genes deverão ser identificados nos próximos anos. Aliás, uma região de suscetibilidade, denominada IBD2, foi reconhecida no cromossomo 12 e parece relacionar-se com a RCU. Outros genes, como o OCTN (transportadores orgânicos de cátion) 1 e 2 no cromossomo 5 e DLG5 (*discs large homolog 5*) no cromossomo 10, estão associados com DC[17].

A associação das DII com algumas síndromes genéticas, muitas vezes ligadas à autoimunidade, reforça a correlação com distúrbios imunogenéticos. A concomitância do aparecimento com outras entidades clínicas, como colangite esclerosante primária e espondilite anquilosante, nas quais predominam fenótipos ligados ao sistema HLA (antígenos leucocitários humanos), levou ao estudo desses na expectativa de considerá-los como marcadores genéticos dessas doenças intestinais.

Os estudos envolvendo o sistema HLA têm fornecido resultados mais consistentes no caso da RCU que no da DC. Na RCU, há associação com o HLA-DR2 e o HLA-DRB1*15. A associação com HLA-DRB1*0103 ocorre mais naqueles com doença extensa e manifestações extraintestinais. Na DC, as associações mais descritas são com o HLA-DR1/DQw5, o HLA-A2 e o HLA-DRB3*0301[17].

No que se refere aos fatores intraluminais, é de se ressaltar que pacientes com DII apresentam alterações quantitativas e qualitativas da flora bacteriana intestinal. Por exemplo, na DC, as concentrações de bactérias anaeróbicas Gram-positivas (*Streptococcus intermedius, Peptostreptococcus productus, Coprococcus comes, Eubacterium contortum*) e Gram-negativas (*Bacteriodes, Fusobacterium*) estão aumentadas. Na RCU, por sua vez, foram descritas bactérias cujos produtos metabólicos (p. ex., citotoxinas, hialuronidase etc.) são sabidamente lesivos à mucosa intestinal. O aumento de sulfato de hidrogênio, produzido a partir do metabolismo colônico de bactérias, também foi descrito na RCU e é responsável pela inibição do metabolismo do butirato (fonte energética do colonócito). Outras evidências do papel da flora intestinal provêm de estudos com camundongos geneticamente modificados (p. ex., os *knockout* para interleucina-10 [IL-10]). Esses animais, quando mantidos em condições ambientais habituais, desenvolvem DII, mas não desenvolvem inflamação intestinal, ou o fazem de forma muito atenuada, quando mantidos em ambientes esterilizados (*germ-free condition*)[17,18].

Ainda com relação aos fatores luminais, é de interesse mencionar a hipótese de que a DC possa ter como causa a infecção por *Mycobacterium paratuberculosis*. Esse agente é responsável por uma enterocolite granulomatosa em ruminantes, conhecida como doença de Johne, que apresenta muitas características semelhantes à DC[18]. Além disso, *M. paratuberculosis* foi isolado em cultura a partir de espécimes de pacientes com DC em alguns centros do mundo e o DNA dessa bactéria foi detectado em tecido intestinal, por técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR [*polymerase chain reaction*]) em dois terços de uma amostra de pacientes com DC, o que não aconteceu em casos-controle. Existem, porém, evidências em contrário, como o fato de a DC não ser transmissível e não ocorrer mais nos profissionais que lidam com animais portadores da doença de Johne. Além disso, esquemas variados com tuberculostáticos, criteriosamente testados de forma controlada, quase sempre não têm sido eficazes na DC[18].

Outro fator de reconhecida importância na patogênese das DII é representado pelas alterações da permeabilidade intestinal. Diferentes componentes da mucosa intestinal constituem uma barreira de proteção contra agentes exógenos. Essa proteção é representada, em especial, pela produção de IGA secretora e pela camada de mucina sobre as células epiteliais, bem como pela própria barreira mecânica de células justapostas, firmemente aderidas umas às outras. Várias alterações desses componentes têm sido descritas nas DII, como redução da mucina tipo IV, diminuição da produção da substância secretora de mucina MMS-68 (*macrophage-derived intestinal secretagogue*) por macrófagos da lâmina própria intestinal e menor expressão intestinal do chamado *intestinal trefoil factor* (ITF) na RCU. O ITF tem sido reconhecido como importante elemento favorecedor da reparação da mucosa lesada, além de compor e incrementar a camada viscoelástica em conjunto com a mucina. Assim, a deficiência desses elementos atua conjuntamente, de modo a contribuir para o aumento da permeabilidade intestinal e a menor reparação da mucosa intestinal, que têm sido repetidamente demonstrados nas DII e que caracterizam o quadro de disfunção e deficiência no sistema de proteção da barreira intestinal na DII[19].

Alterações na imunorregulação da mucosa intestinal constituem, provavelmente, o mais importante aspecto da etiopatogenia pelas chamadas células apresentadoras de antígenos (p. ex., macrófagos, células dendríticas, células epiteliais) é encaminhada, preferencialmente, para a atividade imunossupressora da lâmina própria[19]. Mayer e Eisenhardt[20] demonstraram, *in vitro*, que a apresentação de antígenos por células epiteliais isoladas de pacientes com DII ocorria na direção dos linfócitos T auxiliadores (*helper*, CD4+), diferentemente das células epiteliais provenientes de indivíduos do gru-

po-controle, que mostravam ativação de linfócitos T supressores (CD8+). A consequência da hiperestimulação de linfócitos CD4+ é a amplificação e cronificação do processo inflamatório, com a participação de citocinas e radicais livres de oxigênio.

Na doença de Crohn, observa-se uma resposta imunológica predominantemente do tipo Th1, linfócitos secretores de IFN-α são abundantes na lâmina própria da mucosa intestinal de pacientes com DC. Nesse mesmo local, ocorre aumento nos níveis de IL-18, citocina envolvida na perpetuação da resposta imunológica do tipo Th1. Foi evidenciado que células Th17 estão envolvidas no desenvolvimento da DC, com as células Th1. Ao contrário, na RCU, há resposta do tipo Th2, com elevação de IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13. É interessante salientar que a resposta Th1, em geral, relaciona-se com imunidade mediada por células, ativação de macrófagos, formulação de granuloma e produção de IgG2, aspectos evidenciados na DC. Por sua vez, a resposta Th2 envolve imunidade humoral, autoimunidade, ativação de linfócitos B e mastócitos, além da produção de IgG1, características compatíveis com a RCU[21].

Em resumo, o conceito atual sobre a etiopatogênese da DII admite que todo ser humano está exposto a agentes agressores, como infecções intestinais, AINE, toxinas e xenobióticos dietéticos (p. ex., corantes, aditivos, conservantes etc.), bem como ao efeito do próprio estresse. Eventualmente, esses agentes agressores podem ultrapassar a capacidade de defesa do organismo e gerar inflamação local. O processo inflamatório causa aumento da permeabilidade intestinal, facilitando ainda mais a penetração de produtos bacterianos pela mucosa intestinal, produtos esses que potencializam a lesão tecidual. Nessas condições, indivíduos normais respondem com imunossupressão da cascata inflamatória e rápida resolução do quadro. No caso da DII, suscetibilidade genética, alterações luminais, ruptura da barreira mucosa e anormalidades da imunorregulação propiciam que fatores desencadeantes direcionem a resposta para a amplificação do processo imune e inflamatório. Nesse caso, o aumento da permeabilidade intestinal, tanto primário quanto secundário ao processo inflamatório, aliado às alterações qualitativas e quantitativas da flora bacteriana, facilita a penetração de componentes bacterianos e antígenos intraluminais diversos, que então perpetuam a hiperestimulação do sistema imune de mucosa. A incapacidade dos pacientes com DII de suprimir eficientemente a resposta inflamatória gera inflamação crônica, lesão residual e fibrose[16-21].

Fisiopatologia

Os sintomas apresentados pelos pacientes com RCU e DC são semelhantes na natureza, embora haja diferenças pronunciadas relativas à frequência de cada um deles em cada entidade.

As principais manifestações da RCU são diarreia e perda de sangue nas fezes, que podem ser vistas como consequências diretas da inflamação intensa que acomete a mucosa dos cólons e a ela se circunscreve. Nessas condições, há exsudação do fluido intersticial rico em proteínas, decorrente da intensa alteração da permeabilidade do epitélio, secundária à inflamação. Há também acentuado prejuízo à absorção de água e eletrólitos, que concorre para o aumento do teor líquido do conteúdo intraluminal. Outro importante mecanismo envolvido na produção da diarreia é constituído pelas alterações da motilidade intestinal, decorrência direta do processo inflamatório. Essas alterações são possivelmente consequentes à ação de mediadores da inflamação sobre a musculatura do intestino grosso ou sobre vias neurais envolvidas no controle da atividade motora colônica[22].

A solução de continuidade da mucosa colônica, dada pelas ulcerações características da RCU, ocasiona a presença de sangue nas fezes, que se expressa por evacuações de fezes contendo sangue e muco, ou exclusivamente sanguinolentas, bem como pelo sangramento maciço, que constitui importante complicação da doença. Existem evidências, provenientes de estudos morfológicos e funcionais, de que tanto a rede vascular dos cólons quanto o aporte total de sangue para o intestino grosso estejam aumentados na RCU, contribuindo para a ocorrência de sangramento intestinal[22].

A inflamação do reto traz como consequência acentuada a redução do limiar sensorial desse segmento do intestino grosso. Assim, quantidades mínimas de fluido na ampola retal podem desencadear o reflexo da defecação, colaborando para que o número de evacuações seja bastante elevado. A exacerbação dessa alteração sensorial é responsável pelos sintomas de urgência retal e tenesmo[22].

As alterações da contratilidade do intestino grosso, representadas pelo aumento do reflexo do tônus muscular e pela ocorrência de contrações de amplitude elevada, constituem, possivelmente, os mecanismos subjacentes às manifestações dolorosas quase sempre apresentadas pelos pacientes. Do mesmo modo, as alterações sensoriais associadas à inflamação podem fazer com que contrações da musculatura do intestino grosso sejam percebidas como cólicas precedendo as dejeções[22].

A perda crônica de sangue pode resultar em anemia ferropriva de intensidade considerável, que pode contribuir para a fraqueza que alguns pacientes apresentam. Outro mecanismo relevante de anemia, específico para os pacientes em tratamento com sulfassalazina, é a carência de ácido fólico, que decorre do prejuízo que essa droga acarreta à absorção desse nutriente. Nesses casos, a anemia será macrocítica e hipercrômica[22].

Nos casos em que há comprometimento mais intenso de extensão maior do intestino grosso, a liberação de mediadores da resposta inflamatória pode produzir febre e contribuir para a sensação de fraqueza.

Na DC, que acomete predominantemente o intestino grosso, os sintomas e os respectivos mecanismos subjacentes são muito semelhantes aos que ocorrem na RCU. Quando a doença acomete predominantemente o intestino delgado, as manifestações clínicas mais comuns são

diarreia e dor abdominal, secundadas por alterações mais gerais, como perda de peso e anemia. A diarreia pode ser ocasionada pela má absorção de nutrientes, ou de fluidos e eletrólitos, bem como exsudação de fluido intersticial por áreas inflamadas do intestino. Outro mecanismo prevalente nos casos com comprometimento do íleo mais distal é a má absorção de sais biliares, que faz com que uma quantidade excessiva dessas substâncias atinja o intestino grosso, provocando maior secreção de água e cloro pelas células epiteliais, predispondo o paciente à coletíase por redução do *pool* de sais biliares e menor solubilização do colesterol biliar. Eventualmente, a má absorção de vitamina B12, no íleo comprometido ou ressecado, pode gerar anemia megaloblástica[22].

Dor abdominal, localizada no quadrante inferior direito do abdome e de duração mais constante, pode ter como mecanismo subjacente a estimulação de receptores localizados na serosa, pois a inflamação do intestino na DC pode afetar todas as suas camadas. Cólicas abdominais transitórias podem ser decorrentes de aumento da contratilidade ou distensão visceral, em alças intestinais proximais a segmentos estenosados.

Anorexia e náuseas, que acometem muitos pacientes com a DC, podem ser decorrentes da ação, no sistema nervoso central, de certos mediadores da inflamação, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Esses sintomas podem acarretar diminuição acentuada da ingestão de alimentos, ocasionando perda de peso, bem como carência de vitaminas e microelementos. Para isso pode também concorrer a má absorção de nutrientes, nos casos de comprometimento mais extenso da mucosa do intestino delgado, assim como a deficiência da ingestão de nutrientes e eventuais ressecções intestinais[22].

Uma proporção considerável dos pacientes com DII apresenta manifestações extraintestinais, das quais as mais frequentes resultam do acometimento das articulações. Apesar de a patogenia e a fisiopatologia dessas alterações não serem bem conhecidas, admite-se que decorram da deposição de imunocomplexos em pequenos vasos, o que desencadearia reação inflamatória localizada[22,23].

Anatomia patológica

A RCU é caracterizada por inflamação difusa da mucosa do intestino grosso, que acomete exclusivamente esse segmento do tubo digestivo. O reto quase invariavelmente está comprometido e a extensão para os demais segmentos do intestino grosso, quando acontece, processa-se de forma uniforme, contínua e homogênea[23].

Nos períodos de maior atividade da doença, a mucosa dos cólons exibe, macroscopicamente, hiperemia, edema, friabilidade e sangramento fácil ao toque, exsudato fibrinomucoide, erosões e ulcerações. Nos casos de longa evolução, o cólon pode ter aspecto tubular, com perda das haustrações, e a mucosa pode mostrar-se atrófica, pálida e com perda do padrão vascular normal. Em muitos casos, podem ser vistos pseudopólipos, constituídos por "ilhas" de mucosa com estrutura relativamente preservada, cercadas por áreas de erosões ou ulcerações confluentes. No exame histopatológico, encontra-se distorção em graus variáveis da arquitetura das criptas da mucosa, que exibem alterações inflamatórias (criptite e abscessos). Há considerável depleção das células caliciformes, bem como intenso infiltrado inflamatório, que acomete a mucosa e, eventualmente, a submucosa, mas não estende às camadas mais profundas. Na fase aguda e nos períodos de ativação da doença, esse infiltrado inflamatório é constituído, predominantemente, por neutrófilos polimorfonucleares, ao passo que na fase crônica prevalecem as células mononucleares.

A DC pode acometer qualquer segmento do tubo digestivo, desde a mucosa oral até o ânus e a própria região perineal, porém os locais mais frequentemente afetados são íleo distal e o cólon proximal. São aspectos característicos do envolvimento intestinal na DC as lesões segmentares ou salteadas, entremeadas por áreas inteiramente preservadas. Ao contrário da RCU, o reto encontra-se poupado na maioria dos casos. O exame macroscópico da mucosa pode mostrar úlceras profundas, irregulares, aftoides ou serpiginosas. A coexistência de edema e infiltração da mucosa e da submucosa e de úlceras lineares pode propiciar o aspecto em paralelepípedo (*cobblestone*) das áreas mais afetadas do intestino. Áreas de estenose e orifícios de fístulas podem ser vistos como complicações comuns da DC. O exame histopatológico pode exibir infiltrado inflamatório focal transmural predominantemente linfocitário. A arquitetura das criptas é quase sempre preservada e não raro há granulomas epitelioides com a presença de células gigantes de Langerhans. É interessante notar que essas alterações microscópicas podem ser encontradas mesmo em áreas que não apresentam anormalidades ao exame macroscópico. Assim, a DC caracteriza-se por um conjunto de alterações anátomo e histopatológicas bem diferentes das encontradas na RCU[23].

Quadro clínico e diagnóstico

A RCU e a DC apresentam características clínicas e evolutivas diversas, determinadas por vários fatores, entre os quais localização, extensão e intensidade dos processos patológicos subjacentes, bem como existência ou não de manifestações de envolvimento sistêmico[23,24].

Classificação e índices de atividade

O quadro clínico da RCU depende da extensão da doença (Tabela 3) e da gravidade (Tabela 4). Na RCU, o comprometimento do intestino grosso pode estar limitado aos segmentos distais, estender-se ao hemicólon esquerdo, afetar parte ou todo o transverso e o cólon ascendente.

- **RCU distal:** geralmente são casos leves e moderados. É comum o sangramento retal, fezes com muco e pus, além do tenesmo. Em 80% dos casos há diarreia, podendo ocorrer também constipação. A dor abdominal é geralmente em cólica, precedendo as evacuações. Os pa-

Tabela 3. Classificação da RCU quanto à extensão anatômica da inflamação – limites endoscópicos

RCU distal (34-70%)	Proctite – inflamação da mucosa retal até 15 cm da linha denteada Proctossigmoidite – inflamação da mucosa até 25-30 cm da linha denteada
RCU hemicólon esquerdo (8-40%)	Inflamação da mucosa até a flexura esplênica (eventualmente até o cólon transverso distal)
RCU extensa (14-56%)	Inflamação da mucosa estendendo-se até o cólon transverso proximal e adiante

Adaptada de Farmer et al.[25]

Tabela 4. Classificação da RCU quanto à gravidade do surto agudo[28]

	Leve	Moderada	Grave
Número de evacuações/dia	< 4	4-5	≥ 6
Sangue vivo nas fezes	+/-		+/+
Temperatura	Normal	Valores intermediários	Temp. média noturna ≥ 37,5 °C ou ≥ 37,8 °C em 2 dias dentro de 4 dias
Pulso	Normal	Intermediário	≥ 90 bpm
Hemoglobina (g/dL)	> 10,5	Intermediária	≤ 10,5
Velocidade de hemossedimentação (mm/1 hora)	≤ 30	Intermediária	≥ 30

cientes podem se queixar de urgência, incontinência e dor anorretal. As manifestações extraintestinais são infrequentes[27].

- **RCU hemicólon esquerdo e pancolite:** estes casos geralmente são moderados ou graves. Febre, astenia e perda de peso com anorexia são comuns. Há também diarreia com muco, pus, sangue e tenesmo, além da dor abdominal, mais intensa que na RCU distal. A forma fulminante pode ocorrer, correspondendo à dilatação aguda do cólon (> 6 cm), geralmente no transverso[27]. As manifestações extraintestinais podem preceder as manifestações intestinais propriamente ditas levando o paciente a diferentes especialistas. As manifestações extraintestinais ocorrem em 20 a 30% dos casos (artralgia, artrite, aftas orais, eritema nodoso, episclerite e pioderma gangrenoso, entre outras) (Tabela 5)[28,29]. Em indivíduos com história compatível, o exame físico pode ser normal ou apresentar febre, emagrecimento, desidratação, palidez, taquicardia, dor abdominal, edema e manifestações extraintestinais, principalmente na colite extensa[29].

Quanto ao curso clínico, a RCU pode ser dividida em:

- Forma aguda fulminante (inferior a 5% dos casos).
- Crônica contínua (menos de 20% dos casos).
- Crônica intermitente, com períodos de remissão que podem durar meses ou anos (mais de 80% dos casos).

Os pacientes com RCU podem exibir complicações variadas, das a mais temível é o megacólon tóxico. Trata-se da dilatação aguda do cólon (geralmente transverso), que se associa a manifestações tóxicas sistêmicas. Embora pouco frequente (2 a 45 dos casos), registra alta mortalidade (até 50%, em especial se houver perfuração). Caracteriza-se, clinicamente, por dor e distensão do abdome, de grande intensidade, que se associam a evidências de importante repercussão geral, como febre, prostração, hipotensão, taquicardia, desidratação e intensa leucocitose. Outras complicações incluem o sangramento digestivo baixo maciço e as estenoses que, em geral, acometem o hemicólon esquerdo. Entre as manifestações extraintestinais, formas mais graves que podem ocorrer em até 10% dos casos, inclui-se o comprometimento das articulações (sacroileíte, espondilite anquilosante), dos olhos (episclerite, uveíte, irite); das vias biliares e do fígado (colangite esclerosante primária), bem como de outros órgãos, como rins (amiloidose, pielonefrite, nefrolitíase). Evidências tromboembólicas, como a trombose venosa profunda dos membros inferiores, ocorrem em torno de 5% dos casos[29].

O risco de desenvolvimento de adenocarcinoma colorretal em pacientes com RCU está relacionado à duração (mais de 10 anos) e à extensão da doença (pancolite), e é significativamente maior que na população em geral. Por isso, pacientes com mais de 10 anos de evolução da RCU e pancolite devem realizar uma colonoscopia a cada 1 a 2 anos com biópsias seriadas. Convém lembrar que o câncer do cólon que ocorre na RCU é agressivo e tem grande capacidade de infiltração[29].

Na RCU, existem vários índices de atividade para a DC, contendo informações clínicas e laboratoriais. Entre os mais utilizados estão o CDAI (Crohn's Disease Activity Index)[30] (Tabela 6) e o de Harvey e Bradshaw[31] (Tabela 7).

A DC apresenta manifestações clínicas mais variadas, uma vez que pode acometer todo o trato digestivo, desde a boca até o ânus e a região perianal, bem como pode admitir formas evolutivas peculiares, caracterizadas por fistulização e estenose de segmentos intestinais. Quanto à localização, aproximadamente um terço ou mais dos casos apresenta doença restrita ao íleo terminal e, em mais da metade dos casos, há comprometimento não só do íleo terminal, mas também do cólon proximal. O comprometimento isolado do intestino grosso é menos frequente que o do íleo terminal. Há, aparentemente, predomínio do acometimento isolado do cólon nos pacientes em que

Tabela 5. Principais manifestações extraintestinais da doença inflamatória intestinal, frequência e relação com a atividade da doença; +: relação com a atividade inflamatória da doença; -: sem relação com a atividade da doença

Manifestações	RCU	Crohn	Relação com a atividade da doença
Reumatológicas			
■ Artralgia/artrite	6-30%	15-35%	+
■ Sacroileíte	5-15%		-
■ Espondilite anquilosante	1-6%		-
Dermatológicas			
■ Aftas orais	4-25%	10-30%	+
■ Eritema nodoso	2-5%	Até 15%	+
■ Pioderma gangrenoso	1-5%	1-2%	±
Oftálmicas			
■ Episclerite	2-4%		+
■ Uveíte	0,5-3,5%		±
Hepatobiliares			
■ Colangite esclerosante primária (CEP)	2-8%	1-2%	±
■ Colelitíase	–	15-30%	-
Nefrológicas			
■ Nefrolitíase	2-5%	5-20%	-
■ Amiloidose	Rara (1%)		-

Tabela 6. Índice de atividade (IA) inflamatória na doença de Crohn de acordo com Best et al., 1976[30] (conhecido como CDAI [Crohn's Disease Activity Index])

	Multiplicado por
1. Número de evacuações líquidas na última semana	2
2. Dor abdominal (ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	5
3. Estado geral (ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; péssimo = 4) Considerar a soma total dos dados individuais da última semana	7
4. Número de sintomas/sinais associados (alistar por categorias: (1) artralgia/artrite; (2) irite/uveíte; (3) eritema anal, fístula ou abscesso; (4) outras fístulas; (5) febre; valor máximo = 120	20
5. Consumo de antidiarreico (não = 0; sim = 1)	30
6. Massa abdominal (ausente = 0; duvidosa = 2; bem definida = 5)	10
7. Déficit de hematócrito: ♂ 47-Ht; ♀ 42-Ht (diminuir em vez de somar no caso de o Ht do paciente ser maior do que o padrão)	6
8. Peso-porcentagem abaixo do esperado (diminuir em vez de somar se o peso do paciente for maior que o esperado)	1
Soma total (IA da doença de Crohn)	
< 150 = Remissão 150-250 = Leve 250-350 = Moderada > 350 = Grave	

Tabela 7. Índice de atividade (IA) inflamatória na doença de Crohn de acordo com Harvey e Bradshaw, 1980[31]

	Pontuação
1. Estado geral (ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; péssimo = 4)	0-4
2. Dor abdominal (ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; grave = 3)	0-3
3. Número de evacuações líquidas/dia	n./dia
4. Massa abdominal (ausente = 0; duvidosa = 1; bem definida = 2; bem definida e dolorosa = 3)	0-3
5. Complicações: artralgia/artrite, uveíte/irite, eritema nodoso, aftas orais, pioderma gangrenoso, fissura anal, fístulas, abscesso etc.	1 ponto cada
< 7 – Inativa/leve 8-10 – Leve/moderada > 10 – Moderada/grave	

o diagnóstico é feito depois dos 40 anos. Por outro lado, os pacientes com forma ileocolônica têm sido diagnosticados em faixa etária mais jovens. Mais raramente se observam casos com a doença localizada nos segmentos mais proximais do intestino delgado ou em outros locais (estômago ou boca)[9,32].

A diarreia é o sintoma mais comum na DC e se caracteriza pelo número não exagerado de dejeções, em particular se comparado com a RCU. Habitualmente não se encontram relatos de sangue, muco ou pus nas fezes, exceto nos casos com envolvimento do cólon mais distal.

A dor abdominal nos casos da DC é, com mais frequência, do tipo contínuo, de moderada a alta intensidade, e de localização predominante no quadrante inferior direito do abdome. Cólicas no hipogástrio, precedendo as evacuações e por elas aliviadas, indicam o comprometimento do intestino grosso. Dor em cólica mais intensa e difusa, associada à distensão abdominal, assim como náuseas e vômitos, acompanhadas de diminuição ou parada da eliminação de gases e fezes, indica oclusão dos segmentos intestinais comprometidos, o que é mais usual quando há envolvimento exclusivo do íleo terminal[32].

Febre, astenia e emagrecimento, acompanhados ou não de diminuição da ingestão de alimentos, são manifestações da repercussão da doença no estado geral do paciente, ocorrendo em proporção excessiva dos casos de DC.

O exame físico fornece achados variáveis. São comuns as alterações indicativas de desnutrição. O exame do abdome pode revelar distensão de grau variável e massa ou plastrão na palpação profunda do quadrante inferior direito. Não é rara dor à descompressão brusca dessa região do abdome, mesmo em casos em que a dor não for um sintoma muito proeminente[32].

O exame minucioso das regiões perianal e perineal é obrigatório em todos os casos em que se suspeita da DC, mesmo naqueles em que a história clínica não sugere nenhuma anormalidade. Fissuras, fístulas e abscessos são achados muito frequentes. Em uma proporção não desprezível de pacientes, sintomas e sinais de afecção perianal podem ser a única pista para o diagnóstico da doença. Do mesmo modo, em alguns casos, essas apresentações precedem, em meses ou anos, a eclosão de outros sintomas mais próprios de envolvimento intestinal[32].

As manifestações extraintestinais, indicativas do acometimento da pele, das articulações, dos olhos etc., são as mesmas antes descritas para a RCU e ocorrem também em cerca de 30% dos casos[29,33].

A DC tem como complicações características a formação de fístulas e estenose. As fístulas perianais são as mais comuns, mas podem ser detectadas fístulas entre alças intestinais (enteroentéricas e enterocolônicas), bem como comunicações fistulosas entre o intestino e a bexiga ou a vagina. Em proporção menor de casos, podem ocorrer fístulas enterocutâneas. O desenvolvimento de fístulas parece ser mais habitual nos pacientes mais jovens. A penetração das lesões para a cavidade peritoneal, seguida do tamponamento por alças ou pelo epíplon pode se associar à formação de abscessos. Essa complicação parece ser mais frequente quando há envolvimento do íleo terminal, isoladamente ou com acometimento simultâneo do cólon[32].

Diagnóstico

O diagnóstico das DII baseia-se em um conjunto de dados de ordem clínica, laboratorial, radiológica, endoscópica e histopatológica, o que se aplica tanto à RCU quanto à DC. Deve-se ter em mente, porém, que na prática clínica são raros os casos em que todos os dados são consistentes entre si e correspondem aos achados característicos de cada uma dessas doenças[33].

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais podem estar normais ou apenas discretamente alterados, o que acontece, sobretudo, nos casos leves. O hemograma pode revelar anemia hipocrômica microcítica, leucocitose de grau não muito acentuado e trombocitose. Há, com frequência, elevação das provas de atividade inflamatória, em especial da velocidade de hemossedimentação (VHS), bem como dos níveis da alfa-1-glicoproteína ácida e da proteína C reativa. Nos casos mais graves, podem ocorrer hipoalbuminemia e deficiências de ferro. As deficiências de vitamina B12 e ácido fólico ocorrem, principalmente, na DC que atinge o intestino delgado.

Recentemente, a dosagem fecal de calprotectina e lactoferrina tem sido empregada e apresenta boa correlação com atividade endoscópica e histológica, sendo um exame importante tanto no diagnóstico quanto no acompanhamento dos pacientes com DII[34].

A infecção por *Clostridium difficile* ocorre em 20 a 30% dos pacientes com DII e, em boa parte dos casos, não há história prévia de uso de antibióticos. Dessa forma, deve-se afastar essa infecção (pesquisa positiva para toxinas A e/ou B ou PCR nas fezes) como diagnóstico diferencial e/ou causa de uma falsa reativação da doença.

Em cerca de 5% dos casos de DII envolvendo os cólons e comprometendo o reto, a distinção entre a DC e a RCU é muito difícil de ser feita. Nessas condições, aplica-se o termo colite não classificada, casos em que pode ser de utilidade a determinação dos chamados marcadores sorológicos da DII[33].

Marcadores sorológicos

A busca por marcadores sorológicos para a DII ocorre há mais de 30 anos. Muitos deles têm sido relatados nos últimos anos, sendo considerados úteis não somente para o diagnóstico e a diferenciação entre RCU e DC (especialmente nos casos indeterminados), mas também para esclarecimento da etiopatogênese da DII, no auxílio do manejo da doença e na identificação de subgrupos específicos de DII com diferentes cursos evolutivos[33-35]. Entre esses marcadores sorológicos, os mais estudados têm sido o p-ANCA (anticorpo perinuclear contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo), o ASCA (anticorpo anti-

-*Saccharomyces cerevisiae*), o anticorpo pancreático, o anti-Omp-C (anticorpo IgA) e o anticorpo I2 (anticorpo para *Pseudomonas fluorescens* associado à sequência I2. Os dois primeiros (p-ANCA e ASCA) são os mais conhecidos e amplamente pesquisados[33,35,36].

Na DII, o p-ANCA é encontrado principalmente em casos de retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI), enquanto o ASCA é encontrado predominantemente em casos de DC. No entanto, o ASCA e o p-ANCA não podem ser considerados, isoladamente, marcadores sorológicos definitivos para o diagnóstico da DC e da RCUI. Na literatura, a frequência do p-ANCA para a RCU tem variado de 23 a 89%, podendo também ser encontrado na DC em 5 a 38% e em menos de 4% em controles sadios[35]. Embora o ASCA seja mais prevalente na DC, a frequência pode chegar a atingir mais de 20% em certas doenças hepáticas: hepatite autoimune 22%, colangite esclerosante primária 20%, cirrose biliar primária 19%, hepatite crônica por vírus C 9%[35]. Em estudo realizado com 98 pacientes com diagnóstico de RCU, pelo grupo da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP, a frequência encontrada para o p-ANCA foi de 61,2% com especificidade de 83,3%, e para o ASCA foi de 27,6%[36]. Estes dados estão de acordo com os encontrados na literatura.

Alguns autores constataram maior ocorrência do ASCA em pacientes com DC envolvendo o intestino delgado isoladamente ou em associação com o cólon. A frequência do ASCA tende a aumentar entre os pacientes com DC e história familiar de DII (55% dos com história familiar *versus* 35% sem história). Familiares de primeiro grau assintomáticos também apresentaram maior frequência de ASCA (28%) quando comparados com controles saudáveis (4%), porém, a frequência foi semelhante à observada em parentes assintomáticos de pacientes com RCUI (26%)[35].

Exames endoscópicos

A endoscopia tem papel-chave no diagnóstico e no manejo da DII. Além disso, é o principal método diagnóstico para a obtenção de material para análise histológica.

A endoscopia digestiva alta pode revelar alterações semelhantes às observadas no intestino delgado e no cólon nos pacientes portadores de DC.

A colonoscopia é o principal exame na avaliação diagnóstica da DII (Figuras 2 e 3), permitindo identificar as alterações de atividade das mucosas, determinar a extensão e o grau de atividade da doença e a identificação de complicações como displasia e neoplasia. Uma das vantagens da colonoscopia é a possibilidade de coletar biópsias do reto, dos cólons e do íleo terminal[33,34].

Além de seu papel fundamental no diagnóstico, a colonoscopia é utilizada para avaliar a resposta terapêutica na DII. O objetivo é a remissão endoscópica da doença, ou seja, uma mucosa sem sinais inflamatórios. Pacientes com a doença endoscopicamente inativa mantiveram remissão clínica mais prolongada e apresentaram diminuição nas taxas de hospitalização, da necessidade de corticosteroides, procedimentos cirúrgicos e até mesmo diminuição do risco de câncer colorretal[37,38].

Existem diferentes escores endoscópicos para RCU e DC, na tentativa de classificar os pacientes quanto à gravidade e ao prognóstico, tanto para o manejo clínico quanto para a análise dos ensaios terapêuticos. Em geral, avaliam o padrão vascular submucoso, a presença de eritema, a friabilidade, a quantidade e a profundidade das úlceras e complicações como a estenose.

A cápsula endoscópica tem papel relevante no diagnóstico e no acompanhamento de pacientes com DC de intestino delgado, principalmente por reconhecer lesões inflamatórias não evidenciadas em exames radiológicos (Figuras 6 e 7). Como comentado, é mais sensível que as modalidades radiológicas convencionais para investigação de inflamação em intestino delgado (geralmente lesões superficiais e pouco extensas), não é invasivo, fácil de ser realizada e bem tolerada. No entanto, está contraindicada nos casos de suspeita de obstrução gastrintestinal, estenoses ou fístulas, marca-passo ou outros dispositivos eletrônicos implantados e distúrbios da deglutição. Por ser ainda um exame caro, não está disponível de forma mais abrangente[33,39,40].

Outro exame importante para avaliação do intestino delgado é a enteroscopia com duplo balão ou balão único, que pode ser realizada por via anterógrada ou retrógrada (Figura 8). Destaca-se por ser um método com grande sensibilidade para detectar inflamação no intestino delgado, além de ter a vantagem da realização de biópsias (principalmente para afastar diagnósticos diferenciais, como tuberculose, linfoma etc.) e procedimentos terapêuticos (estenoses curtas na DC que necessitem de dilatação). A grande desvantagem é ser um exame invasivo, de alto custo, com a necessidade de profissional bem capacitado, além da baixa disponibilidade na maioria dos centros do país[33,37,40].

Exames de imagem

Radiografia simples de abdome

Trata-se de um exame simples, rápido, de baixo custo e amplamente disponível. Geralmente não permite o diagnóstico de DII, mas pode ser usado como exame inicial nos casos mais graves para verificação de dilatação colônica, o que pode permitir o diagnóstico de megacólon tóxico ou eventual presença de pneumoperitônio[39,40].

Exame contrastado do intestino delgado (TIDE) e enema opaco

O TIDE por muito tempo foi o exame de escolha para investigar o acometimento do intestino delgado na DC, porém vem perdendo espaço para a enterografia por tomografia computadorizada e ressonância magnética, por apresentarem maiores sensibilidade e especificidade diagnósticas. Entretanto, permanece sendo um exame útil para o diagnóstico de DC, permitindo estimar a extensão e a gravidade do dano[40]. O TIDE utiliza o sulfato de bário como contraste e pode evidenciar espessamento e edema das válvulas coniventes, presença de estenoses seg-

mentares, significativa alteração do padrão mucoso, com ou sem evidências de ulceração, aspecto em *cobblestone* e presença de fístulas, bem como aderência entre as alças, provocando um efeito de massa. Também pode demonstrar redução ou perda da motilidade intestinal, o que está correlacionado com a atividade da doença[40].

O enema opaco (infusão via retal) com duplo contraste também vem sendo cada vez menos utilizado para o diagnóstico da DII. Pode revelar perda das haustrações, contornos colônicos irregulares (imagem em papel rasgado ou borda de selo), falhas de enchimento (pseudopólipos), aumento do espaço pré-sacral, aspecto tubular do cólon ou de estenoses.

O TIDE e o enema opaco apresentam limitações na avaliação extraluminal da doença. É importante ressaltar que o contraste baritado não deve ser oferecido ao paciente com suspeita de perfuração, pelo risco de peritonite química.

Tomografia computadorizada (TC) – enterotomografia

As imagens intestinais da TC helicoidal com enteróclise (via sonda nasoenteral) ou enterografia (via oral) melhoraram muito nos últimos anos. A enterotomografia consiste na administração de contraste neutro oral associado ao contraste por via intravenosa. O polietilenoglicol é o contraste neutro mais utilizado em nosso meio e permite a distensão adequada dos segmentos intestinais, pois a avaliação de alças colabadas pode ser confundida com estenoses ou espessamento; além disso, o contraste neutro aumenta a definição da camada mucosa que seria perdida com o uso de contrastes positivos como o bário. Isso possibilita uma sensibilidade maior que 95% na detecção da DC, por exemplo[41]. A enteroTC pode identificar espessamentos segmentares das alças (espessura maior que 5 mm), lesões extrínsecas e complicações como trajetos fistulosos, fístulas e abscessos. O contraste entre a densa camada mucosa, a submucosa edemaciada e a serosa provoca o sinal do "alvo" nos segmentos acometidos. Outros sinais associados à atividade da doença são o aumento da densidade da gordura mesentérica e o ingurgitamento dos vasos mesentéricos, conhecido como "sinal do pente" (Figura 8). O estreitamento luminal associado à dilatação à montante indica lesão estenosante[40]. A TC ainda pode ser utilizada para auxiliar procedimentos terapêuticos (p. ex., drenagem de abscessos abdominais).

Uma desvantagem significativa da TC é a radiação ionizante[40], visto que a maioria dos pacientes portadores de DII é jovem, por vezes necessitando de repetidos exames ao longo da vida, tendo como consequência uma dose cumulativa de radiação[40,42].

Ressonância magnética (RM) – enterorressonância

A RM é outro método não invasivo utilizado para quantificar o espessamento mural, graduar a inflamação e determinar a extensão da doença. A RM é superior à TC na documentação, diferenciação de trajetos fistulosos na pelve e na avaliação das complicações perianais da DC. Também é capaz de oferecer imagens estáticas e dinâmicas, não envolve radiação ionizante, tem excelente resolução em partes moles e é segura na gravidez[33,34]. Também tem desempenho superior à TC na diferenciação entre o componente fibrótico cicatricial ou a atividade inflamatória atual na avaliação das estenoses da DC[40], o que pode orientar diferentes condutas terapêuticas. Entretanto, ainda é um método de alto custo e indisponível em muitos centros.

Ultrassonografia (US)

A US transabdominal é um exame inócuo, de baixo custo, utilizado na avaliação inicial e no acompanhamento de pacientes, principalmente na DC ileal.

Com a US, é possível avaliar o espessamento da parede intestinal e a rigidez das alças, assim como a diminuição do peristaltismo, áreas de estenose, fístulas ou abscessos e aumento linfonodal. Também pode diferenciar as diversas camadas da parede intestinal (sinal do alvo) e saculações na borda antimesentérica. Como o exame é em tempo real, permite o detalhamento do trajeto fistuloso ao pressionar o local suspeito ou mudar o paciente de posição. Também pode ser usado para puncionar abscessos superficiais.

Um fator limitante é a expertise necessária, pois é um exame operador-dependente e de baixa reprodutibilidade. Também não é executável em pacientes obesos ou com distensão abdominal gasosa excessiva[40].

A US endoscópica tem papel relevante na avaliação anatômica da doença perianal, principalmente na orientação terapêutica diante dos trajetos fistulosos.

Medicina nuclear

As técnicas que utilizam a TC com emissão de pósitrons (PET-TC) com FDG (18F-fluorodeosiglicose) têm se mostrado promissoras, com a vantagem de avaliar a morfologia e o metabolismo intestinal, pois as áreas inflamadas têm aumento na captação dos marcadores do metabolismo da glicose.

Exame anatomopatológico

O exame anatomopatológico, referente às biópsias do epitélio intestinal, é importante para afastar possíveis diagnósticos de inflamação intestinal que não a RCU e a DC (p. ex., amebíase, tuberculose, isquemia, lesões por drogas, neoplasias, lesões actínicas, citomegalovírus, herpes e *Clostridium difficile*).

A RCU é caracterizada por inflamação difusa da mucosa do intestino grosso, que acomete exclusivamente este segmento do tubo digestivo. O reto está quase invariavelmente comprometido, e a extensão para os demais segmentos do intestino grosso, quando acontece, processa-se de maneira uniforme, ascendente, contínua e homogênea[23,33,39]. Nos períodos de maior atividade da doença, a mucosa dos cólons exibe macroscopicamente hiperemia, edema, friabilidade, sangramento fácil ao toque, exsudato fibrinomucoide, erosões e ulcerações superficiais. Nos casos de longa evolução, o cólon pode

Figura 4. Imagens endoscópicas da doença de Crohn de envolvimento colônico. (A) Úlceras longitudinais e profundas em cólon; (B) úlceras profundas no reto expondo a camada muscular.

Figura 5. Imagens endoscópicas de retocolite ulcerativa. (A) Úlceras superficiais, padrão contínuo e homogêneo; (B) nítida diferenciação entre a mucosa inflamada e a mucosa normal (retite).

Figura 6. Cápsula endoscópica.

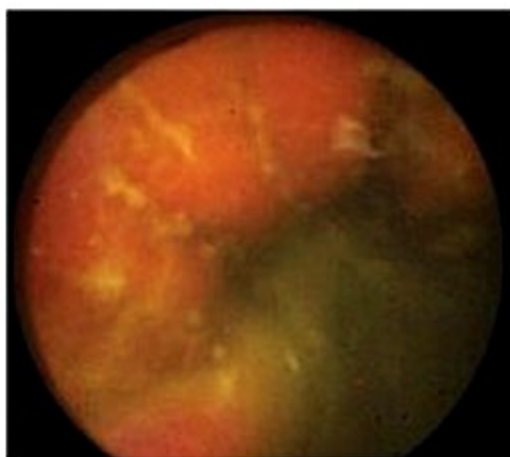



Figura 7. Úlcera serpiginosa vista por cápsula endoscópica.

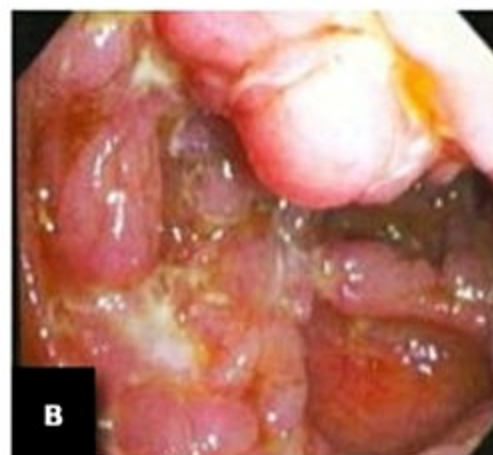
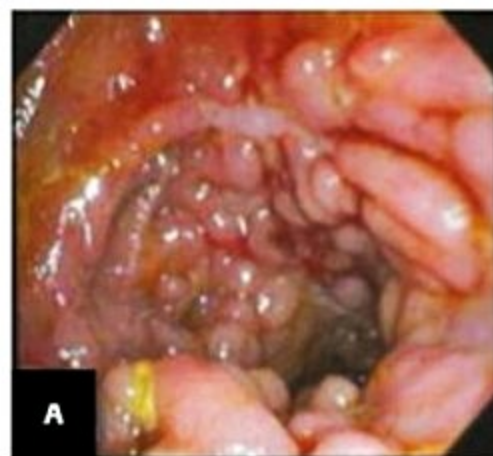



Figura 8. Imagens de enteroscopia anterógrada na doença de Crohn acometendo o intestino delgado. (A) Aspecto clássico em pedras de paralelepípedo (*cobblestone*); (B) úlceras profundas em jejuno.

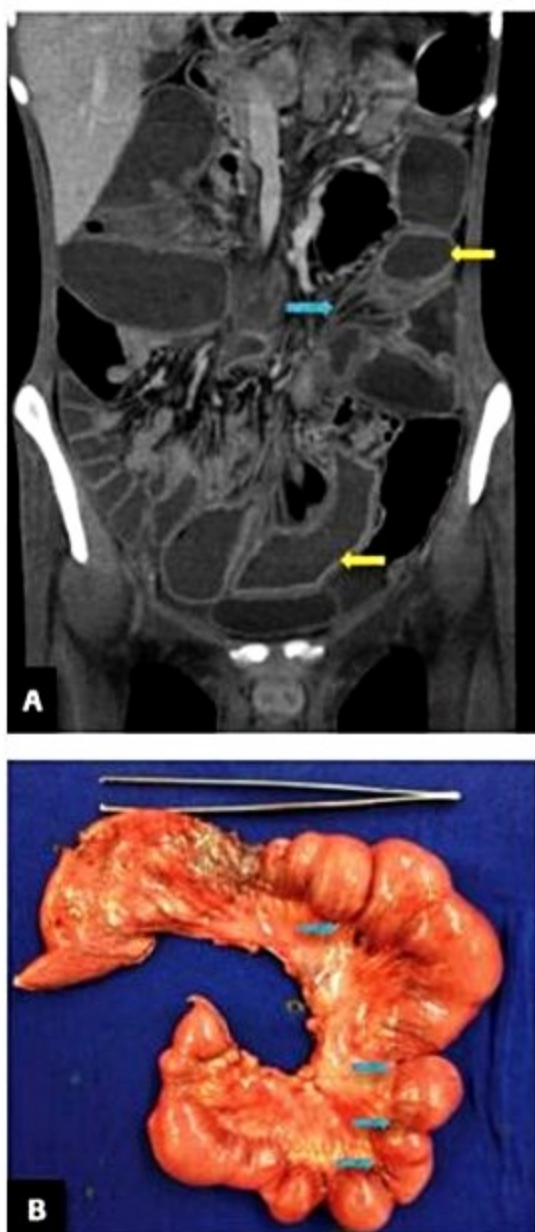



Figura 9. Paciente de 21 anos, sexo masculino, com quadro de dor abdominal, diarreia e hipoalbuminemia. Doença de Crohn de intestino delgado; (A) Enterotomografia – imagem coronal: hiper-realce mucoso (setas amarelas) + sinais de inflamação no mesentério/vasos engurgitados (seta azul – "sinal do pente") + dilatação de algumas alças de delgado (sugerindo estenose); (B) peça cirúrgica: múltiplas estenoses em intestino delgado (setas azuis).

ter aspecto tubular, com perda das haustrações, e a mucosa pode mostrar-se atrófica, pálida e com perda do padrão vascular normal. Em muitos casos, podem ser vistos pseudopólipos constituídos por ilhas de mucosa com estrutura relativamente preservada, cercadas por áreas de erosões ou ulcerações confluentes. No exame histopatológico, encontra-se distorção em graus variáveis da arquitetura das criptas da mucosa, que exibem alterações inflamatórias (criptite e abscessos). Há considerável depleção das células caliciformes, bem como intenso infiltrado inflamatório, que acomete a mucosa e, eventualmente, a submucosa, mas não se estende às camadas mais profundas. Na fase aguda e nos períodos de ativação da doença, esse infiltrado inflamatório é predominantemente constituído por neutrófilos polimorfonucleares, ao passo que, na fase crônica, prevalecem as células mononucleares.

A DC pode acometer qualquer segmento do tubo digestivo, desde a mucosa oral até o ânus e a própria região perineal, porém os locais mais frequentemente afetados são o íleo distal e o cólon proximal. São aspectos característicos do envolvimento intestinal na DC as lesões segmentares ou salteadas, entremeadas por áreas inteiramente preservadas. Ao contrário da RCU, o reto acha-se poupado na maioria dos casos. O exame macroscópico da mucosa pode mostrar úlceras profundas, irregulares, aftoides ou serpiginosas. A coexistência de edema e infiltração da mucosa e da submucosa e de úlceras lineares pode propiciar o aspecto "em paralelepípedo" (*cobblestone*) das áreas mais afetadas do intestino. Áreas de estenose e orifícios de fístulas podem ser vistos como complicações comuns da DC. O exame histopatológico pode exibir infiltrado inflamatório focal transmural predominantemente linfocitário. A arquitetura das criptas é quase sempre preservada e, em cerca de 30% dos casos, são encontrados os clássicos granulomas epitelioides não caseosos com a presença de células gigantes de Langerhans (os granulomas costumam estar nas camadas mais profundas do intestino, o que, na maioria das vezes, não poderá ser acessado por biópsias endoscópicas convencionais). É interessante notar que essas alterações microscópicas podem ser encontradas mesmo em áreas que não apresentam anormalidades ao exame macroscópico[23,33,39].

Os achados histológicos e as principais diferenças macro e microscópicas entre RCU e DC estão representados nos Quadros 1 e 2.

Tratamento clínico

Em se tratando de uma enfermidade de natureza crônica, com períodos variáveis de atividade e remissão, é fundamental que o médico informe ao paciente sobre o caráter crônico da DII e a necessidade de acompanhamento periódico, forneça o devido suporte emocional e estimule a boa relação médico-paciente. Para a escolha apropriada da melhor abordagem terapêutica, é necessário considerar o grau de atividade clínica e endoscópica da doença, localização, extensão, comportamento, eficácia da droga e potenciais efeitos colaterais, resposta prévia a algum tipo de tratamento, presença de manifestações extraintestinais ou complicações relacionadas à doença, além da questão do custo-eficácia[43].

A avaliação do prognóstico na fase inicial do curso das DII é essencial para o desenvolvimento de um plano terapêutico adequado às possíveis necessidades e gravidade do paciente. A DC e a RCU são doenças heterogêneas, com alguns pacientes apresentando um curso leve, enquanto outros apresentam doença grave e incapacitante desde o princípio. Dessa forma, é de suma importância identificar pacientes que têm fatores "preditores" de um curso mais grave e desfavorável desde a apresentação[42-44].

Quadro 1. Principais diferenças macroscópicas entre RCU e DC

Achados macroscópicos	RCU	DC
1. Predomínio de envolvimento do:		
■ Cólon distal	Comum	Incomum
■ Cólon proximal	Incomum	Comum
2. Reto poupado	Raro	Comum
3. Lesões segmentares ("salteadas")	Não	Sim
4. Úlceras aftosas	Não	Sim
5. Úlceras profundas	Não	Comuns
6. Aspecto pavimentoso ou em mosaico (*cobblestone*)	Não	Comum
7. Pseudopólipos	Comuns	Incomuns
8. Perda do padrão vascular	Comum	Incomum

Quadro 2. Principais diferenças microscópicas entre RCU e DC

Achados microscópicos	RCU	DC
Inflamação	Difusa, mucosa	Segmentar, focal, transmural
Abscessos de criptas	Frequentes	Ocasionais
Distorção de criptas	Leve a intensa	Leve
Atrofia de mucosa	Comum	Rara
Depleção de células caliciformes	Pronunciada	Discreta
Granulomas epitelioides e/ou células gigantes de Langerhans	Ausentes	Presentes em 30% dos casos: valor diagnóstico
Ulcerações com pouca inflamação adjacente	Incomum	Típicas
Metaplasia pilórica no íleo	Ausente	Típica
Metaplasia de célula de Paneth	Comum	Rara

O tratamento das DII vem evoluindo nos últimos anos. Historicamente, os pacientes eram tratados com base apenas nos sintomas. Hoje, entende-se que os sintomas não apresentam boa correlação com o grau de inflamação subjacente da mucosa intestinal, em especial na DC, como demonstrado por endoscopia, histologia, enterografia por TC ou RM e biomarcadores inflamatórios (p. ex., PCR, calprotectina fecal). Além disso, reconhece-se que os objetivos do tratamento anteriormente aceitos, como a resposta sintomática e a remissão clínica somente, são insuficientes, já que não garantem que o processo inflamatório esteja devidamente controlado e não impactam a história natural da doença[42-44].

Atualmente, os objetivos do tratamento não são apenas o controle dos sintomas, mas, principalmente, o controle sustentado da inflamação, por meio da cicatrização da mucosa, e a prevenção de lesões estruturais irreversíveis e complicações (p. ex., fístulas, abscessos, estenoses, fibrose, dismotilidade, displasia, neoplasia), que, por sua vez, levam à hospitalização e à cirurgia[43-46].

Abordagem terapêutica na RCU

Antidiarreicos, antiespasmódicos e opioides não devem ser usados de rotina pelo risco de desenvolvimento de megacólon tóxico. A diarreia sanguinolenta pode gerar desidratação, anemia e distúrbios hidroeletrolíticos, desequilíbrios estes que devem ser devidamente corrigidos. Atenção especial deve ser dada à condição nutricional do paciente. Embora não haja dúvida de que antibióticos sejam úteis em certas situações capazes de complicar a DII, como fístulas, abscessos, sepse, infecções em geral e megacólon tóxico, o uso como tratamento primário ou adjunto na DC ou na RCU não complicada é controvertido. Os estudos com antibióticos são, em geral, não controlados e com pequeno número de pacientes, o que impede as conclusões mais definitivas. Além disso, convém lembrar a preocupação com a infecção pelo *Clostridium difficile*, muito comum nesses pacientes[47,48].

O tratamento medicamentoso da RCU obedece ao esquema tradicional denominado *step-up* (de baixo para cima), uma designação que corresponde ao uso inicial de medicamentos com baixo potencial para efeitos colaterais e, na medida em que a doença exigir, progride-se para alternativas mais potentes do ponto de vista anti-inflamatório, porém com potencial maior de efeitos colaterais (Figura 5)[47,49].

Assim, para pacientes com RCU leve/moderada, recomendam-se inicialmente derivados salicílicos por via oral. Nesse grupo de medicamentos estão incluídas a tradicional sulfassalazina (SSZ) e a mesalazina (sulfassalazi-

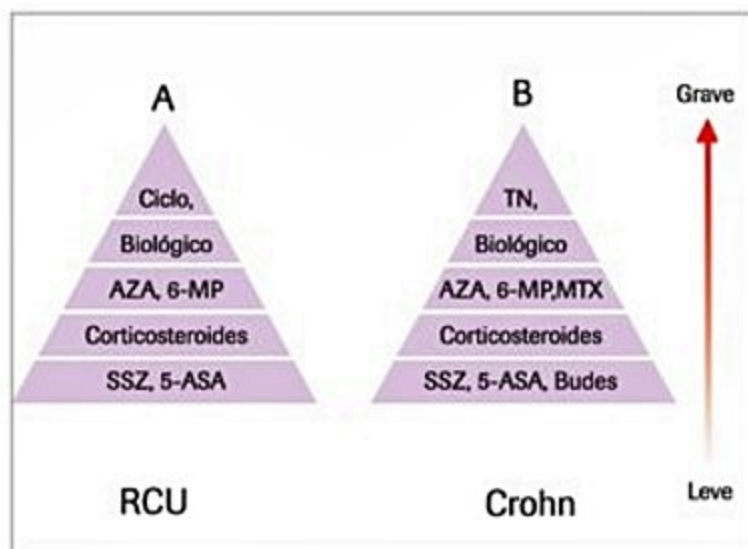



Figura 10. Abordagem tradicional (*step-up*) da DII: (A) retocolite ulcerativa (RCU) e da (B) doença de Crohn.

SSZ: sulfassalazina; 5-ASA: mesalazina; AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; ciclo: ciclosporina; TN: terapia nutricional; budes: budesonida; MTX: metotrexato.

na, 2,0 a 4,0 g/dia e mesalazina, 2,0 a 4,0 g/dia, dose máxima de 4,8 g/dia). Quando ingerida, a SSZ é desdobrada, no cólon, por ação bacteriana, em sulfapiridina (grandemente absorvida) e ácido 5-aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina ou mesalamina), este último muito pouco absorvido. A mesalazina é o princípio ativo do medicamento, agindo de forma tópica. Entre os vários mecanismos de ação do 5-ASA estão a inibição da produção de leucotrienos e a capacidade de assimilação de radicais livres[50]. A mesalazina também pode ser empregada na forma de enema ou supositórios, 1 a 4 g/dia. A associação com tratamento tópico (enema de mesalazina) parece favorecer a resposta terapêutica. Caso o paciente não responda a esse tratamento (em geral após 2 a 4 semanas), os corticosteroides deverão ser acrescentados (p. ex., prednisona oral, 0,75 a 1 mg/kg/dia, sem necessidade de ultrapassar 60 mg/dia) e retirados paulatinamente (cerca de 5 a 10 mg/semana), tão logo o paciente apresente boa resposta clínica (em geral entre 2 e 4 semanas). Os derivados salicílicos (sulfassalazina ou mesalazina em doses, em geral, entre 2 a 3 g/dia) devem ser mantidos indefinidamente para reduzir a chance de recaídas. O controle da inflamação da mucosa, independentemente da terapia utilizada (p. ex., derivados salicílicos, tiopurinas), é fundamental para a prevenção do câncer colorretal, tanto na RCU quanto na DC colônica[51]. Como a sulfassalazina interfere na absorção de ácido fólico, com consequente anemia macrocítica, esse deve ser suplementado concomitantemente (2 a 5 mg/dia, via oral). A dosagem maior de mesalazina por comprimido ou por sachê configura uma interessante alternativa para os pacientes com DII em uso de salicilatos, pois pode aumentar a adesão ao tratamento[47,50,52]. Nos pacientes portadores de doença distal (retite ou retossigmoidite), pode-se utilizar inicialmente apenas uma terapia tópica, via retal, diária (supositório [0,5 a 1 g/dia] ou enema de mesalazina [1 a 4 g/dia]) e, na fase de manutenção, cerca de três vezes por semana[47,52].

Os pacientes dependentes de corticosteroide (pacientes que requerem doses, ainda que baixas, para se manterem oligo ou assintomáticos) e os refratários ao corticosteroide (pacientes que não respondem após cerca de quatro semanas de tratamento em dose adequada) devem iniciar imunossupressor oral, azatioprina (AZA, 2,0 a 3,0 mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (6-MP, 1,0 a 1,5 mg/kg/dia). Sugere-se iniciar com 50 mg/dia de AZA ou 6-MP e, a seguir, dependendo dos exames laboratoriais realizados a cada 10 a 14 dias (hemograma, transaminases, amilase), evoluir para a dose ideal. Os efeitos colaterais da AZA e da 6-MP ocorrem em torno de 10 a 15% e podem ser de natureza alérgica: febre, *rash* cutâneo, mal-estar, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, hepatite e pancreatite; e não alérgica: depressão medular (leucopenia, trombocitopenia, anemia) e alterações de enzimas hepáticas. Além disso, aumentam o risco de infecções e algumas neoplasias, principalmente linfoma e câncer de pele não melanoma. Pacientes não responsivos aos imunossupressores são candidatos à terapia com biológicos (p. ex., antifator de necrose tumoral (anti-TNF, como é o caso de infliximabe, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe)[47,49,52].

A RCU grave, que corresponde a cerca de 20% de todos os casos de RCU, é definida como seis ou mais evacuações com sangue por dia, associadas a pelo menos uma das seguintes manifestações: (a) taquicardia (> 90 bpm); (b) febre (T > 37,8 °C); (c) anemia (Hb < 10,5 g/dL); (d) VHS > 30 mm, 1ª h ou PCR > 30 mg/L (Tabela 2)[47,53-55].

A chamada colite fulminante é assim denominada quando há mais de 10 evacuações/dia, sangramento contínuo (enterorragia), toxicidade sistêmica (febre, taquicardia, anemia, leucocitose), VHS e PCR elevadas e necessidade de transfusão de sangue[47,53]. Mais recentemente, o termo fulminante, embora consagrado, tem sido alvo de críticas. A colite fulminante foi definida nos anos 1950 e se referia a um único ataque de colite com evolução para a morte em período de 12 meses. A colite fulminante foi, portanto, definida em uma época de menos recursos terapêuticos e infraestrutura hospitalar. Hoje, prefere-se manter a terminologia RCU grave simplesmente (colite grave ou colite grave aguda). Entretanto, é óbvio que, dentro do espectro da RCU grave, haverá aqueles casos que colocarão o paciente em uma posição de maior risco de morte[54].

O megacólon tóxico está associado à toxicidade sistêmica[47,53]. A redução do nível sérico de potássio e magnésio, e consumo de antidiarreicos, anticolinérgicos e narcóticos, são fatores de risco para o megacólon tóxico[47,53]. Estima-se que 5% dos casos de RCU grave internados possam evoluir para megacólon tóxico[47]. Perfuração é a complicação mais temida diante desses casos graves de RCU, com mortalidade próxima de 50%[47]. Outras situações graves relacionadas à RCU incluem a hemorragia e o tromboembolismo[47,54].

Os portadores de RCU grave devem ser prontamente internados[49,53,54]. As medidas gerais são fundamentais no tratamento e têm o potencial de prevenir com-

plicações[47,53]. As medidas gerais incluem reposição hidreletrolítica, com cuidado especial para a reposição de potássio e magnésio. Caso seja possível, uma retossigmoidoscopia é recomendável, sem preparo, sem inflação de ar, para a coleta de biópsias e pesquisa de inclusões de citomegalovírus. Estão indicadas coproculturas e pesquisa de toxinas A e B do *Clostridium difficile*. Heparina subcutânea profilática reduz o risco de tromboembolismo. O suporte nutricional (enteral ou, excepcionalmente, parenteral) é medida recomendada nos casos com desnutrição ou no preparo para a cirurgia. Deve-se evitar o uso de anticolinérgicos, antidiarreicos, opioides, narcóticos e AINE. Caso o paciente tolere, podem ser utilizados enemas de mesalazina (ou, como segunda opção, budesonida, se estiver disponível). Os antibióticos (p. ex., ciprofloxacina + metronidazol) estão indicados no caso de infecções confirmadas ou suspeitas. Transfusão de sangue é habitualmente prescrita quando a Hb atinge níveis inferiores a 8 g/dL. O acompanhamento conjunto envolvendo o gastroenterologista e o coloproctologista é fundamental nos casos de RCU grave e megacólon tóxico[47,53].

Os corticosteroides por via intravenosa são a primeira opção de tratamento na RCU grave. Hidrocortisona, 100 mg, a cada 6 a 8 horas, ou prednisolona, 60 mg/dia, são os mais empregados. A não resposta ao tratamento com corticosteroide após 3 a 7 dias (ver "regra do 3º dia" adiante), caso não haja indicação cirúrgica, implica terapia de resgate com ciclosporina ou infliximabe[47]. Embora o tacrolimo possa ser utilizado como medida de resgate, a eficácia ainda precisa ser mais bem esclarecida por estudos controlados[47,53,55].

A ciclosporina gera resposta favorável inicial em aproximadamente 80% dos casos. A dose de 2 mg/kg/dia, sob infusão intravenosa contínua, equivale à de 4 mg/kg/dia[28]. A monitoração dos níveis séricos de ciclosporina é necessária (150 a 250 ng/mL no caso do uso de 2 mg/kg e 250 a 450 ng/mL no caso de 4 mg/kg)[47,53,55]. Os resultados no longo prazo, no entanto, são insatisfatórios.

Em sete anos de acompanhamento, mais de 80% dos pacientes foram operados[56]. O uso prévio de azatioprina acarreta menor grau de resposta à ciclosporina[56]. Por outro lado, a associação com azatioprina, na forma de manutenção, após remissão com ciclosporina, reduz em 40 a 50% a taxa de colectomia. O uso não se associa a complicações pós-operatórias[47,53,55]. Os efeitos colaterais incluem, principalmente, nefrotoxicidade, hipertensão arterial, hipertrofia gengival, infecções, tremores, hirsutismo, elevação de transaminases, parestesia, hipomagnesemia, hiperlipidemia, anafilaxia, entre outros[56]. Convulsões também podem ocorrer e são geralmente desencadeadas por hipomagnesemia e hipocolesterolemia. Efeitos adversos graves podem ocorrer em até 18% dos casos[56]. Profilaxia do *Pneumocystis jirovecii* com sulfametoxazol/trimetropim é recomendável no período em que o paciente estiver com tríplice imunossupressão (corticosteroide oral, azatioprina e ciclosporina oral [esta última na dose de 6 a 8 mg/kg/dia]), após a fase de ciclosporina intravenosa[47,53,55,56].

Infliximabe (anti-TNF) na RCU (5 mg/kg, semanas 0, 2 e 6 e, a seguir, a cada 8 semanas) gerou resultados semelhantes aos obtidos com a ciclosporina no curto prazo[57]. No longo prazo, a taxa de colectomia foi de 50% em 3 a 5 anos de acompanhamento, valores comparáveis aos observados com a ciclosporina[57,58]. Os resultados são melhores com maior número de infusões[47,59]. O benefício do infliximabe não parece ser afetado pelo uso prévio de azatioprina[47]. Pacientes com colite fulminante não respondem tão bem ao infliximabe[56]. Discute-se, se no caso da RCU grave, a dose de infliximabe deva ser maior, em virtude da perda colônica (exsudação) de proteínas, incluindo o próprio anti-TNF[47]. A associação com azatioprina, possivelmente, gera melhores resultados[47,53]. Aparentemente, não há necessidade de profilaxia do *P. jirovecii*[59]. Alguns trabalhos mostram maior risco de complicações pós-operatórias em usuários de infliximabe[47].

Estudo prospectivo, randomizado, comparando infliximabe com ciclosporina, revelou que ambas as drogas são igualmente eficazes na RCU grave, com resposta clínica no sétimo dia, taxa de colectomia em três meses e a frequência de efeitos colaterais semelhantes[59]. No entanto, um estudo retrospectivo mostrou melhores resultados com o uso de infliximabe quando comparado com a ciclosporina[60]. Diferenças metodológicas e seleção de pacientes, entre outros aspectos, podem explicar esses resultados tão díspares. Por outro lado, uma metanálise recente confirmou a resposta semelhante com infliximabe e ciclosporina quando usadas como terapia de resgate na RCU[61].

Portanto, no momento, ambas as drogas são factíveis em casos graves de RCU, ficando a escolha na dependência da experiência do centro e do profissional, além da avaliação e da caracterização do paciente[47,49,53,61].

Fatores preditivos de colectomia na RCU grave

Regra do 3º dia

Na Tabela 8 está assinalada a "regra do 3º dia", em que o número de evacuações diárias e a análise da PCR são levados em consideração. O risco de colectomia pode chegar a 85%. A análise da evolução do paciente, portanto, permitirá a indicação de cirurgia ou de terapia de resgate, a depender do caso[47,53].

Tabela 8. Fatores preditivos de colectomia na retocolite ulcerativa (RCU) grave durante tratamento com corticosteroides (regra do 3º dia)

Critérios	Risco de colectomia
> 8 evacuações/dia (3º dia)	85%
3-8 evacuações/dia + PCR > 45 mg/L (3º dia)	85%
Frequência de evacuações/dia x 0,14 x PCR ≥ 8 (3º dia)	75%

Fatores preditivos de não resposta ao corticosteroide na RCU grave

Escore de Edinburgh

O escore de Edinburgh é muito útil para avaliar a resposta ao corticosteroide e a introdução, se necessária, da terapia de resgate (p. ex., infliximabe, ciclosporina) ou mesmo da cirurgia. Leva em conta a frequência de evacuações, a presença de dilatação colônica e de hipoalbuminemia. Com base nesses dados, constrói-se um escore que indicará a chance de falha do tratamento com corticosteroide[62] (Tabela 9).

Abordagem terapêutica na DC

Inicialmente, é fundamental reconhecer o grau de atividade da DC, a extensão e o comportamento (inflamatório, estenosante e/ou fistulizante [ou penetrante]). A extensão e o comportamento da doença são avaliados com base nos dados clínicos, endoscópicos e de imagem (Quadro 1). Como já comentado, para o grau de atividade da DC existem índices de atividade disponíveis (p. ex., índice de atividade da DC = IADC, índice de Harvey e Bradshaw), mas, na prática, dados clínicos obtidos pela anamnese e exame físico permitem avaliar a intensidade do surto da DC, bem como servem de orientação para o tratamento[63,64]. Assim, pode-se dividir a DC em:

- DC leve – pacientes ambulatoriais, capazes de tolerar alimentação via oral, sem manifestações de desidratação, toxicidade, desconforto abdominal, massa dolorosa, obstrução ou perda maior que 10% do peso.
- DC moderada – pacientes que falharam em responder ao tratamento ou aqueles com sintomas mais proeminentes de febre, perda de peso, dor abdominal, náuseas ou vômitos intermitentes (sem achados de obstrução intestinal) ou anemia significativa.
- DC grave – pacientes com sintomas persistentes a despeito da introdução de corticosteroide e/ou terapia biológica (p. ex., infliximabe, adalimumabe, certolizumabe), ou indivíduos que apresentam febre, vômitos persistentes, evidências de obstrução intestinal, sinais de irritação peritoneal, caquexia ou evidências de abscesso[64].

No caso da DC, além da estratégia tradicional (*step-up*) (Figura 10b), existe também a sugestão de uma estratégia mais intensiva e precoce denominada *top-down*. Na abordagem *step-up*, inicia-se o tratamento com sulfassalazina oral, 3 a 4 g/dia, nos casos leves de DC com envolvimento colônico ou budesonida oral (9 mg/dia), nos casos leves/moderados de DC ileal, ileocecal e/ou de cólon ascendente. Os aminossalicilatos dissolvem-se no intestino e atuam topicamente sobre a mucosa intestinal, diminuindo a inflamação local, mas não penetram profundamente no tecido. Dessa forma, o benefício dos salicilatos em relação ao placebo para induzir a remissão na DC é apenas modesto[65]. Nos pacientes com DC moderada/grave ou naqueles não responsivos ao tratamento clínico inicial, são empregados corticosteroides sistêmicos (p. ex., prednisona nas dosesdescritas para a RCU). Caso o paciente seja refratário ou se torne dependente de corticosteroide, estão indicadas AZA ou 6-MP nas doses anteriormente descritas. Metotrexato (MTX) também é uma opção (25 mg por via intramuscular ou subcutânea por 12 a 16 semanas, seguida de manutenção com 15 mg/semana). A ausência de resposta a essas medidas, em tempos adequados, coloca em foco a terapia biológica (p. ex., infliximabe, adalimumabe, certolizumabe)[52]. A terapia nutricional exclusiva, em geral por via enteral (dietas poliméricas ou oligoméricas), pode ser útil nessa fase. Aliás, em crianças e adolescentes, a terapia nutricional exclusiva pode ser uma medida primária de tratamento, evitando-se o uso de corticosteroides nessa faixa etária[47,49]. A manutenção com AZA, 6-MP ou MTX é eficaz, inclusive no pós-operatório[47,49]. O mesmo se aplica à terapia de manutenção com os biológicos[47,49].

Os corticosteroides e os derivados salicílicos não são drogas úteis na manutenção do tratamento da DC. A estratégia *step-up*, apesar de amplamente difundida, no geral não parece impactar a história natural da doença, todavia, melhora os índices de qualidade de vida[52,64]. É

Tabela 9. Fatores preditivos de falência do tratamento da retocolite ulcerativa (RCU) grave com corticosteroide: escore de Edinburgh

Variável	Escore	Escore	Chance de falha no tratamento	
Média da frequência de evacuações diárias nos 3 primeiros dias de tratamento		≥ 6	Alto risco	100%
≤ 4/24 h	0	≥ 4		85%
> 4-≤ 6/24 h	1	2-3	Risco intermediário	45%
> 6-≤ 9/24 h	2	0-1	Baixo risco	11%
> 9/24 h	4			
Dilatação colônica (≥ 5,5 cm)				
Ausente	0			
Presente	4			
Hipoalbuminemia ≤ 30 g/L (1º dia)				
Ausente	0			
Presente	1			

importante, nessa estratégia convencional (*step-up*), que se estabeleça um tempo necessário de observação para cada etapa de tratamento seguindo o fluxo *step-up*. Por exemplo, aguarda-se 2 a 4 semanas para ação dos corticosteroides (3 a 4 dias, em geral, no caso de corticosteroides intravenosos); 12 a 16 semanas para AZA/6-MP; 8 a 12 semanas para o MTX. No caso dos biológicos, os pacientes que não respondem à indução (não respondedores primários) são candidatos à mudança de biológico dentro da mesma classe (p. ex., anti-TNF) ou fora dela (p. ex., anticorpos contra moléculas de adesão, medicamentos ainda não disponíveis para a DII no Brasil). A introdução na prática clínica da dosagem dos níveis séricos do biológico e dos respectivos anticorpos permitirá uma tomada de decisão sobre mudanças terapêuticas mais racional e com maior custo-benefício[42,52,63-66].

Na DC, alguns fatores parecem associar-se a maior gravidade (mau prognóstico), como: pacientes jovens no momento do diagnóstico, lesões anais/perianais complexas, necessidade precoce de corticosteroides, envolvimento extenso do intestino delgado e lesões endoscópicas graves (úlceras profundas). Nesses pacientes, a estratégia *top-down* deve ser seriamente cogitada e instituído o tratamento intensivo com biológico (anti-TNF) mais um imunossupressor (p. ex., AZA, 6-MP)[66,67].

Na estratégia *top-down*, inicia-se o tratamento com o biológico (infliximabe foi o biológico mais testado) associado a um imunossupressor (p. ex., AZA, 6-MP ou MTX), evitando-se o uso de corticosteroides. Tal estratégia mostrou-se mais eficaz que a *step-up* em pacientes com DC moderada/grave[68]. De fato, a remissão endoscópica em dois anos com a estratégia *top-down* foi bem superior à obtida com a abordagem *step-up*" (73,1 *top-down versus* 30,4% *step-up*, $p < 0,002$)[68]. O resultado talvez teria sido ainda melhor se o infliximabe tivesse sido dado de forma contínua e não episódica como no estudo original. Também houve redução nos índices de hospitalização e cirurgia com o uso de anti-TNF. Em pacientes dependentes de corticosteroide ou refratários ao tratamento habitual, virgens de imunossupressores, a associação de biológico (IFX) com imunossupressor oral (AZA) foi mais eficaz que AZA ou IFX isoladamente, tanto na DC (estudo SONIC)[69] quanto na RCU (estudo SUCCESS)[70]. Assim, naqueles pacientes com critérios de mau prognóstico na apresentação da doença, a estratégia *top-down* parece ser útil, com índices de remissão endoscópica apreciáveis e potencial para impactar a história natural da doença.

Discute-se, hoje, por quanto tempo a terapia combinada (biológico + imunossupressor oral) deve ser mantida, pelos riscos de infecção e neoplasia, em especial o linfoma. Embora não exista uma resposta definitiva sobre essa questão, pela falta de estudos controlados, boa parte dos autores concorda com a suspensão de uma das drogas após 1 a 2 anos de terapia combinada, caso o paciente apresente remissão clínica, laboratorial e endoscópica[71]. O conceito, por sinal em evolução, de remissão profunda (*deep remission*), que englobaria todas as remissões hoje possíveis de serem avaliadas (clínica, laboratorial, endoscópica e radiológica), deverá ajudar na decisão da suspensão de drogas[67,72,73].

Antes do início dos imunossupressores e imunobiológicos, deve-se atualizar o calendário vacinal (HPV, varicela, influenza, pneumococo, hepatite B). Após o início do tratamento, estão contraindicadas vacinas que contenham vírus/bactérias vivos ou atenuados[74].

A terapia nutricional na DC é recomendada em pacientes com DC desnutridos e que serão submetidos a tratamento cirúrgico. Frequentemente é requerida a suplementação nutricional vitamínica e de sais minerais. A terapia suplementar nutricional e a normalização dos níveis de vitamina D contribuem para a melhor resposta ao infliximabe[75-77]. Em crianças e adolescentes, a terapia nutricional pode ser utilizada como medida exclusiva e primária, em substituição aos corticosteroides, com nítidas vantagens no ritmo de crescimento[78].

O tratamento cirúrgico da DII deve ser reservado para os casos não responsivos ao tratamento clínico e para tratar as complicações da doença (p. ex., obstrução intestinal, abscessos, neoplasia etc.)[69,79].

Na DC, 70 a 80% dos pacientes são operados após 20 anos de diagnóstico (25 a 45% nos primeiros 3 anos). Entre 25 e 38% dos pacientes operados necessitarão de uma segunda intervenção cirúrgica em um intervalo de 5 anos e, entre os operados pela segunda vez, cerca de 30% necessitarão de uma terceira cirurgia. É possível que a terapia biológica modifique esse cenário e, tão logo sejam publicados os dados de longo prazo com biológicos (mais de 10 anos), se saberá se, de fato, haverá redução na taxa de cirurgias no longo prazo. Assim, a cirurgia na DC deve ser "econômica", evitando-se grandes ressecções, pelo risco de falência intestinal (síndrome do intestino curto). Estenoplastias podem ser feitas quando houver múltiplas estenoses de delgado[79]. A Figura 11 apresenta uma proposta de algoritmo para a manutenção do tratamento da doença de Crohn.

Imunobiológicos na DII

A inclusão dos biológicos no arsenal terapêutico das DII, com capacidade de promover cicatrização da mucosa, tem modificado a história natural da doença com tendência à diminuição de cirurgias e/ou hospitalizações, pelo menos em curto e médio prazos (1 a 5 anos de acompanhamento)[80,81].

Infliximabe (IFX) foi o primeiro biológico a ser usado na DC. Trata-se de anticorpo quimérico monoclonal anti-TNF cujo primeiro estudo publicado (cA2) foi em 1997. Esse anticorpo apresenta 75% de proteína de origem humana e o restante de origem animal (murínica)[82]. A partir de então, vários estudos demonstraram eficácia no tratamento da DII, tanto na fase aguda quanto na manutenção da remissão, o que motivou o uso nos casos mais graves de DII. A droga foi liberada em 2000, no Brasil, para o tratamento da DC e, em 2006, para o da RCU. Também está liberada para uso em pediatria (crianças a partir dos 6 anos de idade).

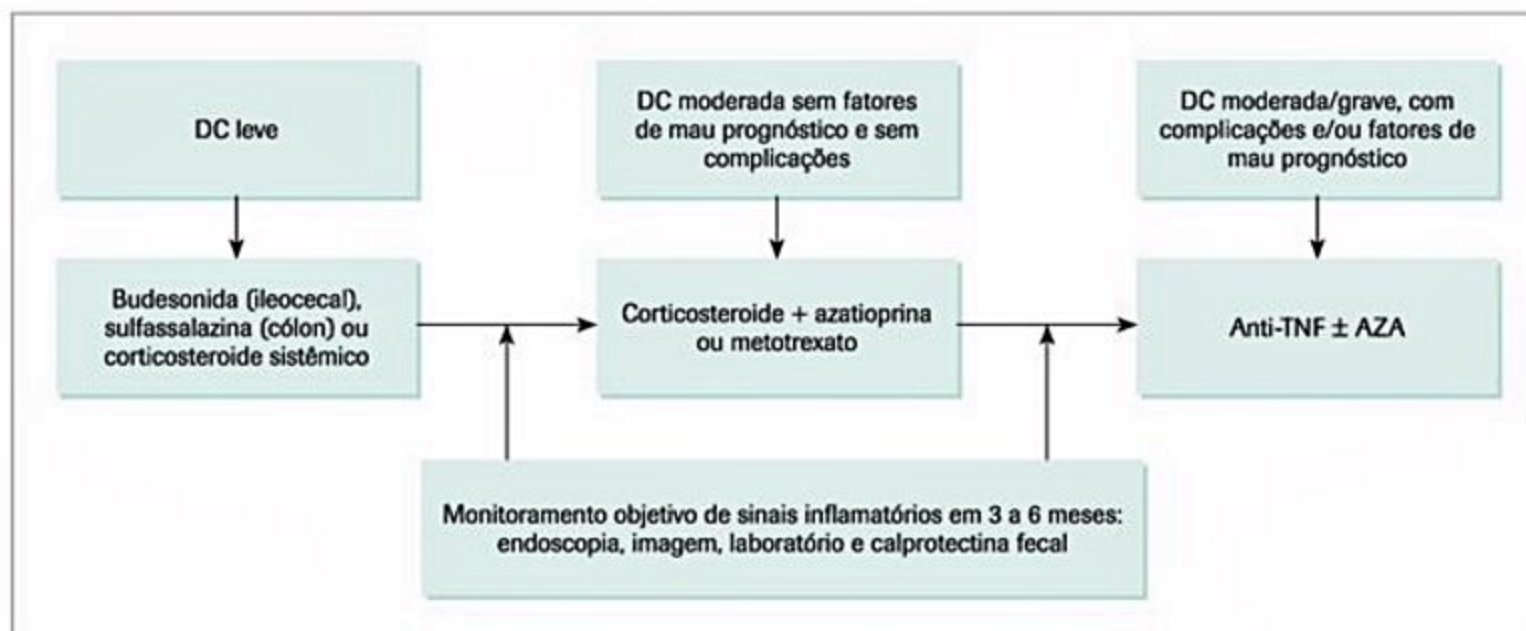



Figura 11. Sugestão de algoritmo para tratamento clínico da doença de Crohn (adaptado de Peyrin-Biroulet et al.[67]).

O IFX liga-se com alta afinidade ao TNF-alfa e bloqueia a interação citocina-receptor neutralizando a intensa atividade pró-inflamatória. O IFX (Remicade®) é um pó liofilizado que, após reconstituição com 10 mL de água destilada, deve ser administrado por via intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 (esquema de indução) e, a seguir, a cada 8 semanas (esquema de manutenção). A dose é inicialmente de 5 mg/kg. O tempo de tratamento é indeterminado e ainda não há um consenso sobre quando suspender. Nos casos de pacientes que apresentam resposta incompleta durante o tratamento de manutenção (não respondedores secundários), pode-se ajustar a dose para 10 mg/kg ou diminuir o intervalo das doses para cada 4 semanas. A avaliação dos níveis séricos do anti-TNF e do respectivo anticorpo, ainda não disponível no Brasil, certamente facilitará as decisões em relação à melhor conduta a tomar diante da perda de resposta aos biológicos, inclusive com vantagens do ponto de vista de custo[83]. As reações adversas mais comuns são infecções, reações relacionadas à infusão, cefaleia e dor abdominal. A anafilaxia pode ter espectro variável desde sintomas leves tratados com anti-histamínicos e corticosteroides e não contraindicam o uso posterior, até sintomas graves, os quais motivam a parada da infusão e suspensão do tratamento (Remicade®. Bula do produto. www.remicade.com).

Em 2006, surgiu um segundo anti-TNF para o tratamento da DII, denominado adalimumabe (ADA)[84]. Este agente biológico anti-TNF, totalmente humano, foi liberado no Brasil em 2007 para o tratamento da DC em adultos e, recentemente, a droga foi aprovada para o tratamento da RCU[85]. O ADA (Humira®) é um anticorpo anti-TNF totalmente humano de utilização subcutânea. É apresentado em seringas contendo 0,8 mL da solução e 40 mg de anticorpo. A dose é fixa, de 40 mg, a cada 2 semanas. O esquema de indução consiste na administração de 160 mg na semana 0, seguida de 80 mg após 2 semanas e, a partir daí, 40 mg cada 2 semanas por tempo indeterminado. Diante da perda de resposta, a droga também pode ser otimizada reduzindo-se o intervalo entre as aplicações para 1 semana[86]. Os efeitos colaterais mais comuns são: infecções, reações no sítio da injeção, cefaleia e *rash* (Humira®, bula do produto, www.humira.com).

O certolizumabe (CZB) (Cimzia®), um anti-TNF humanizado e peguilado, também se mostrou eficaz no tratamento da DC ativa e em remissão (manutenção)[87,88]. É utilizado na dose de 400 mg (2 ampolas), por via subcutânea, nas semanas 0, 2 e 4 (indução) e, a seguir, a cada 4 semanas (manutenção). O CZB, ao contrário dos demais anti-TNF, não contém a porção Fc da imunoglobulina e, portanto, não induz a ativação de complemento, citotoxicidade-dependente de anticorpo e apoptose. Outras ações são descritas para o CZB para justificar seus efeitos favoráveis na DC[87]. Também, por não ser uma imunoglobulina IgG1, como no caso dos outros anti-TNF, não atravessa a barreira placentária. Entre as reações adversas, as infecções, embora infrequentes, são as mais comuns[87,88]. O golimumabe, outro agente anti-TNF de natureza humana, ainda não foi liberado para o tratamento da DII no Brasil[49].

Os biológicos são, no momento, as drogas de escolha para os casos mais graves e refratários de DII. Na DC, já foi falado nas estratégias de tratamento *step-up* e *top-down*. Neste último caso, o uso precoce do biológico (p. ex., IFX, ADA) favorece a evolução de pacientes devidamente selecionados com DC. Para o tratamento da RCU, os únicos biológicos liberados até o momento, no Brasil, são o infliximabe e o adalimumabe. Eles são reservados para as formas corticosteroide-dependentes e refratárias a eles, imunossupressores e aminossalicilatos. Também, como mencionado, o infliximabe pode ser utilizado como terapia de resgate nos pacientes com RCU grave, não responsiva ao corticosteroide intravenoso[49,59,89].

Por serem agentes anti-TNF potentes, deve-se ter em mente algumas situações que configuram contraindicação para o uso. Entre elas: infecções ativas, abscessos ab-

dominais, tuberculose ativa, alergia ou hipersensibilidade aos componentes da droga, esclerose múltipla, neurite óptica e insuficiência cardíaca grave[64].

Como parte de avaliação pré-terapia com biológicos deve ser feito *screening* com radiografia do tórax e PPD para descartar tuberculose ativa e/ou latente (em caso de paciente assintomático, com radiografia de tórax normal, porém com PPD $\geq$ 5 mm, iniciar isoniazida, 300 mg/dia, via oral, e só começar o biológico a partir de um mês da profilaxia, que deverá, por sua vez, ser mantida por 6 meses), sorologias virais para hepatite B e HIV, além de atualização vacinal e recomendação de algumas vacinas, como antipneumocócica, antimeningocócica e anti-influenza[90,91].

No Quadro 3, estão listados outros biológicos que estão sendo testados no tratamento da DII ou que já foram liberados para uso em outros países. Vários são os mecanismos de ação que entram em "jogo" no combate à inflamação[92-95].

Quadro 3. Principais agentes biológicos e seus respectivos mecanismos de ação

Agente biológico	Mecanismo de ação
Infliximabe, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe	Inibição do TNF-alfa
Vedolizumabe (MLN0002)	Inibidor de molécula de adesão (integrina alfa-4-beta-7)
Natalizumabe	Inibidor de molécula de adesão (integrina alfa-4)
Etrolizumabe (rHuMab-beta-7)	Inibidor de molécula de adesão (integrina beta-7)
PF-00547659	Inibidor de molécula de adesão (MadCam-1)
Tofacitinibe (CP690550)	Bloqueio de vias de citocinas pró-inflamatórias (JAK-3)
Ustequinumabe	Bloqueio da via IL-12/IL-23
Rituximabe	Depleção de células B
Interferon beta-1a	Anti-inflamatório, imunomodulador

Considerações finais

Nos últimos anos, o tratamento da DII evoluiu bastante. Os avanços na área da imunologia e no conhecimento da fisiopatogênese da DII permitiram definir novos alvos terapêuticos e o desenvolvimento de medicamentos biológicos. Apesar do papel indiscutível da terapia convencional, esses novos fármacos são importantes para o tratamento da DII nas formas moderada a grave.

Referências bibliográficas

1. Rogler G. The history and philosophy of inflammatory bowel disease. Dig Dis. 2013;31(3-4):270-7.
2. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 1988;10:286-97.
3. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterol Clin North Am. 1995;24:475-507.
4. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50(8):942-51.
5. Burisch J, Pedersen N, Čuković-Čavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al.; EpiCom-group. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut. 2014;63(4):588-97.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142:46-54. e42.
7. Kenny EE, Pe'er I, Karban A, Ozelius L, Mitchell AA, Ng SM, et al. A genome-wide scan of Ashkenazi Jewish Crohn's disease suggests novel susceptibility loci. PLoS Genet. 2012;8(3):e1002559.
8. Poli DD. Impacto da raça e ancestralidade na apresentação e evolução da doença de Crohn no Brasil [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2007.
9. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. J Intern Med. 2002;252(6):475-96.
10. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006;81(11):1462-71.
11. Frisch M, Johansen C, Mellemkjaer L, Engels EA, Gridley G, Biggar RJ, Olsen JH. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. Surgery. 2001;130:36-43.
12. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2014;7;20(1):6-21.
13. Hugot J, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD 2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. Nature. 2001;411:599-603.
14. Ogura Y, Bonem DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated to Crohn's disease. Nature. 2001;411:603-6.
15. Claes AK, Zhou JY, Philpott DJ. NOD-like receptors: guardians of intestinal mucosal barriers. Physiology. 2015;30(3):241-50.
16. O'Neill LA. How NOD-ing off leads to Crohn disease. Nat Immunol. 2004;5(8):776-8.
17. Cho JH. Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. World J Gastroenterol. 2008;14(3):338-47.
18. Sartor RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis, and experimental intestinal inflammation. In: Kirsner JB, editor. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p.153-78.
19. Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008;14(3):401-7.
20. Mayer L, Eisenhardt D. Lack of induction of supressor T cells by intestinal epithelial cells from patients with inflammatory bowel disease. J Clin Invest. 1990;86:1255-60.
21. Cătană CS, Berindan Neagoe I, Cozma V, Magdas C, Tăbăran F, Dumitrascu DL. Contribution of the IL-17/IL-23 axis to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2015;21(19):5823-30.
22. Phillips SF. Pathophysiology of symptoms and clinical features of inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, editor. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p.368-71.
23. Riddell RH. Pathology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, editor. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p.427-52.
24. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet. 2007;369(9573):1641-57.
25. Farmer RG. Nonspecific ulcerative proctitis. Gastroenterol Clin North Am. 1987;16:154-74.
26. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. Br Med J. 1955;2:1041-8.
27. Damião AOMC, Habr-Gama A. Retocolite ulcerativa idiopática. In: Dani R, Paula-Castro L, editors. Gastroenterologia clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p.1037-76.
28. Levine JB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, editor. Inflammatory bowel disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p.397-409.
29. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2006;12(30):4819-31.
30. Best WR, Becktel JM, Kern Jr. F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70: 439-44.
31. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. Lancet. 1980;1:514.
32. Carter MJ, Lobo AJ, Travis Sp. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004;53(Suppl 5):V1-16.
33. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2007;133(5):1670-89.
34. Wright EK, De Cruz P, Gearry R, Day AS, Kamm MA. Fecal biomarkers in the diagnosis and monitoring of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014;20:1668-77.
35. Murdoch T, O'Donnell S, Silverberg MS, Panaccione R. Biomarkers as potential treatment targets in inflammatory bowel disease: A systematic review. Can J Gastroenterol Hepatol. 2015;29(4):203-8.
36. Schappo F. Pesquisa de anticorpos contra estruturas citoplasmáticas do neutrófilo (ANCA) e contra o Saccharomyces cerevisiae (ASCA) na doença inflamatória intestinal [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2007.

37. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2009;15(9):1295-301.
38. Walsh A, Palmer R, Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 2014;24:367-78.
39. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J Crohn's Colitis. 2010;4:7-27.
40. Dambha F, Tanner J, Carroll N. Diagnostic imaging in Crohn's disease: What is the new gold standard? Best Practice Res Clin Gastroenterol. 2014;28:421-36
41. Mako EK, Mester AR, Tarjan Z, Karlinger K, Toth G. Enteroclysis and spiral CT examination in diagnosis and evaluation of small bowel Crohn's disease. Eur J Radiol. 2000;35(3):168-75.
42. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, Panés J, Wilson S, Petersson J, Panaccione R. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. J Crohn's and Colitis. 2014;8:927-35.
43. Kopylov U, Ben-Horin S, Seidman E. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol. 2014;27(4):304-12.
44. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7:79-85.
45. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. Gastroenterology. 2014;147:702-5.
46. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al.; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. Gastroenterology. 2010;138:463-8.
47. Dignass A, Lindsay JO, Sturn A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis Part 2: current management. J Crohn's Colitis. 2012;6:991-1030.
48. Keohane J, Shanahan F. Therapeutic manipulation of the microbiota in inflammatory bowel disease: antibiotics and probiotics. In: Targan SR, Shanahan F, Karp LC, editors. Inflammatory bowel disease: translating basic science into clinical practice. UK: Wiley-Blackwell Publishing; 2010.
49. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus Guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol. 2010;47:313-25.
50. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, Moayyedi P. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106:601-16.
51. Van Schaik FDM, van Oijen MG, Smeets HM, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. Gut. 2012;61:235-40.
52. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2011;140:1827–37.
53. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 2010;105:501-23.
54. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis. J Crohn's Colitis. 2012;6:965-90.
55. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. N Engl J Med. 2011;365:1713-25.
56. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, Rutgeerts P. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:760-5.
57. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2005;128:1805-11.
58. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis – 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:984-9.
59. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al.; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet. 2012;380:1909-15.
60. Croft A, Walsh A. Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. Aliment Pharmacol Ther. 2013;38:294-302.
61. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporin as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and metanalysis. Int J Colorectal Dis. 2013;28:287-93.
62. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:1079-87.
63. D'Incà R, Caccaro R. Measuring disease activity in Crohn's disease: what is currently available to the clinician. Clin Exp Gastroenterol. 2014:7:151-61.
64. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al.; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. J Crohn's Colitis. 2010;4:28-62.
65. Randall C, Vizuete J, Wendorf G, Ayyar B, Constantine G. Current and emerging strategies in the management of Crohn's disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26:601-10.
66. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's Disease. Gastroenterology. 2006;130:650-6.
67. Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF agents? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:345-51.
68. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al.; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosupression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet. 2008;371: 660-7.
69. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362:1383-95.
70. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014;146:392-400.
71. Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, Mottet C, Gonvers JJ, Felley C, et al.; EPACT-II Update Panellists. When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. J Crohn's Colitis. 2013;7:820-6.
72. Colombel JF, Louis E, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Panaccione R. Deep remission: a new concept? Dig Dis. 2012;30(Suppl 3):107-11.
73. Louis E, Irving P, Beaugerie L. Use of azathioprine in IBD: modern aspects of an old drug. Gut. 2014;63:1695-9.
74. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:277-85.
75. Sazuka S, Katsuno T, Nakagawa T, et al. Concomitant use of enteral nutrition therapy is associated with sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. Eur J Clin Nutr. 2012; 66: 1219-23.
76. Hirai F, Ishihara H, Yada S, et al. Effectiveness of concomitant enteral nutrition therapy and infliximab for maintenance treatment of Crohn's disease in adults. Dig Dis Sci. 2013; 58: 1329-34.
77. Zator ZA, Cantu SM, Konijeti GG, et al. Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumor necrosis factor-α therapy in inflammatory bowel diseases. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014; 38: 385-91.
78. Forbes et AL. Nutrition in inflammatory bowel disease. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011; 35:571-80.
79. Cho et al. Postoperative management of Crohn disease. Gastroenterol Clin N Am. 2009; 38: 753-62.
80. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2009; 15: 1295-1301.
81. Ferrante M, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Validation of endoscopic activity scores in patients with Crohn's disease based on a post hoc analysis of data from SONIC. Gastroenterology. 2013;145:978-86.
82. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, et al. A short-term stydy of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn`s disease. Crohn's disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997; 337:1029-35.
83. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. Gut. 2014; 63: 919-27.
84. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis fator monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn`s disease: The Classic-I trial. Gastroenterology. 2006;130:(323)33-85.
85. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology. 2012;142:257-65.e1-3.
86. Wolf D, D' Haens G, Sandborn WJ, et al. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severe active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:486-97.
87. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. Ther Adv Gastroenterol. 2011;4:375-89.
88. Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECiSE 3 study. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:903-16.
89. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infiliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N. Engl J Med. 2005;353:2462-76.
90. Mangini C, Fiuza de Melo, FA. Artrite reumatoide, terapia imunossupressora e tuberculose. Rev Bras Reumatol. 2003;43:XI-XV.
91. Chebli JMF, Gaburri PD, Chebli LA, et al. A guide to preparation of patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF-α therapy. Med Sci Monit. 2014;20: 487-98.
92. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007;357:228-38.
93. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2005;353:1912-25.
94. Danese S, Peyrin-Biroulet L. IBD in 2013: enriching the therapeutic armamentarium for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(2):84-6.
95. Cominelli F. Inhibition of leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2013;369(8):775-6.

16

Apendicite, Diverticulite e Gastroenterite Eosinofílica

Guilherme Marques Andrade
Adriana Ribas Andrade
Júlia Campos Simões Cabral

SUMÁRIO

Apendicite

Introdução

O apêndice vermiforme é uma estrutura tubular que surge da borda posteromedial do ceco, próximo à válvula ileocecal, e no qual ocorre a convergência das tênias cólicas. Mede aproximadamente 8 a 10 cm de comprimento e está situado intraperitonealmente no ponto anatômico de McBurney: dois terços distais de uma linha imaginária que se estende da cicatriz umbilical até a crista ilíaca anterossuperior direita[1,2].

Pode assumir diversas posições em relação ao ceco, categorizadas como: paracecal, retrocecal, pré-ileal, pós-ileal, pélvica e subcecal (Figura 1)[3]. Possui irrigação arterial feita pela artéria apendicular e função imunológica decorrente da presença de múltiplos folículos linfoides nas camadas mucosa e submucosa[4].

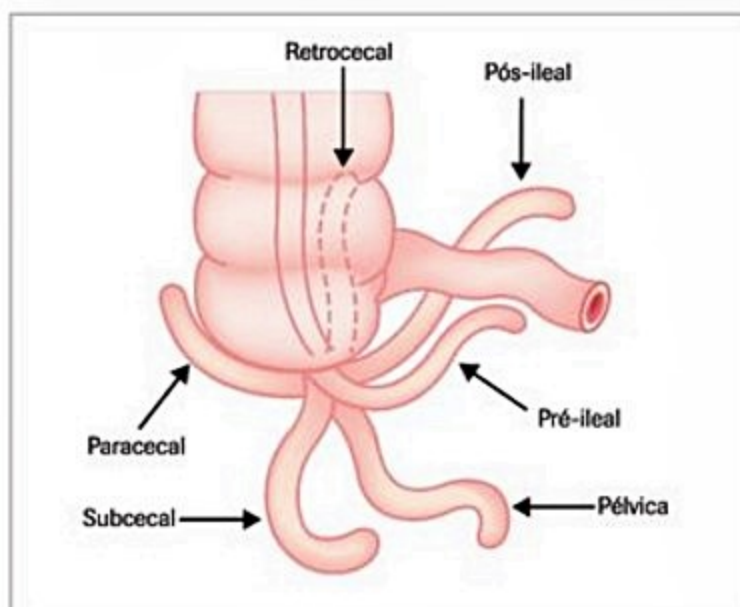



Figura 1. Variações anatômicas do apêndice vermiforme.

A apendicite aguda (AA) é uma condição inflamatória altamente prevalente, geralmente com via final infecciosa comum, de etiologia multifatorial. Tipicamente, decorre da obstrução do seu lúmen, porém nem sempre um fator obstrutivo pode ser evidenciado[5].

Nos casos em que ocorre obstrução (por fecalito, corpo estranho, parasitas, hiperplasia linfonodal ou tumor, dependendo do contexto epidemiológico), há hipersecretividade de muco e aumento da pressão intraluminal, com rápida distensão do apêndice. Isso resulta em estase venosa, compressão arterial e isquemia, além de estase da drenagem linfática. Há comprometimento da barreira mucosa, com invasão por bactérias intraluminais[2]. Esse processo inflamatório/infeccioso pode ser seguido de perfuração da víscera, desenvolvimento de abscessos localizados e peritonite generalizada[6].

As bactérias mais comumente envolvidas no processo são *Escherichia coli*, grupo *Bacteroides fragillis, Peptostreptococcus e Pseudomonas.* Além disso, estima-se que 3% de helmintos sejam identificados em peças cirúrgicas (en-

terobíase 65%, angiostrongilíase 20%, multiparasitose 5%, teníase 4% e ascaridíase 3%)[2].

Epidemiologia

A apendicite é uma das causas mais comuns de abdome agudo e uma das indicações mais frequentes de cirurgia de emergência em adultos jovens no mundo. É uma das afecções mais comuns do cólon, com incidência de aproximadamente 300 mil pessoas por ano, com risco de 6 a 8% de desenvolver a doença durante a vida. A incidência geral gira em torno de 1,5 a 2%, com predominância na população branca (entre 12 e 17%)[2,7].

Sua ocorrência predomina em indivíduos com 20 a 30 anos, sendo bastante incomum em crianças menores que 5 anos e em indivíduos com mais de 50 anos. Apresenta prevalência maior em homens do que em mulheres, com a razão de aproximadamente 1,3:1[2].

Apresentação clínica

A dor abdominal é o sintoma mais comum na AA, podendo estar associado a anorexia, náuseas e vômitos.

Sua apresentação típica é de dor abdominal que piora progressivamente dentro de 12 a 24 horas. A sequência de Murphy se inicia com dor epigástrica ou periumbilical tipo visceral (decorrente do estímulo de fibras nervosas viscerais aferentes) pela distensão do apêndice, não aliviada pela evacuação, tampouco liberação de flatos. Seguem-se anorexia, náuseas e vômitos, sendo que, em 6 a 12 horas, com o acometimento da camada serosa apendicular e do peritônio parietal, a dor torna-se mais bem localizada na fossa ilíaca direita, podendo aumentar em intensidade. Podem ocorrer constipação e parada de eliminação de flatos, bem como febre baixa[2].

Apesar de típica, essa apresentação só ocorre em 50 a 60% dos pacientes. Muitos podem ter sintomas atípicos e inespecíficos, a depender da idade do paciente e da localização anatômica do apêndice (p. ex.: disúria e sintomas retais com sua localização pélvica, ou dor em hipocôndrio direito, menos intensa, na apendicite retrocecal)[7].

Os primeiros sinais da apendicite podem ser sutis e o exame físico, a princípio, é inocente. Com a progressão da inflamação, a dor pode se tornar mais evidente ao exame abdominal, associada à rigidez e à descompressão dolorosa. Pode ser possível a palpação de massa no quadrante inferior direito (QID), no pacientes com abscesso periapendicular. O exame retal pode auxiliar em casos de apêndice pélvico[2,7].

Alguns achados do exame físico foram descritos para auxiliar no diagnóstico, mas carecem de sensibilidade e especificidade para tal (Quadro 1). A dor à palpação da fossa ilíaca direita é o sinal de maior sensibilidade, sendo o sinal do psoas aquele de maior especificidade[2].

Em casos de apendicite perfurada, pode ocorrer piora progressiva da intensidade da dor, sinais de peritonite difusa e sepse. Esses pacientes apresentam as maiores taxas de morbidade e mortalidade[2].

Quadro 1. Sinais comuns de apendicite aguda

Sinais	Descrição
McBurney	Dor ou defesa à palpação localizada no quadrante inferior
Psoas	Dor à hiperextensão da coxa direita
Obturador	Dor à rotação interna da coxa
Rovsing	Dor no quadrante inferior direito à palpação do quadrante inferior esquerdo
	Piora da dor em quadrante inferior direito ao tossir
Dunphy	Melhora da dor com a flexão do quadril
Flexão do quadril	Dor à descompressão, hiperestesia da pele do quadrante inferior direito

Diagnóstico

A AA pode ser diagnosticada com uma história clínica detalhada e um bom exame físico. A acurácia diagnóstica da avaliação clínica isolada, em mãos experientes, pode chegar até a 70 a 90%, podendo ocorrer certa dificuldade em pacientes nos extremos de idade, mulheres grávidas e presença de comorbidades como diabete, em que a apresentação clínica pode ser atípica[7,8].

Existem inúmeras condições inflamatórias/infecciosas que afetam o QID e que devem entrar nas suspeitas diagnósticas diferenciais (Quadro 2).

Exames laboratoriais e de imagem podem trazer evidência adicional para o suporte diagnóstico, apesar de não serem obrigatórios e de não existirem testes específicos para este fim.

Exames laboratoriais

Entre os exames laboratoriais, o leucograma encontra-se alterado em aproximadamente 80% dos pacientes, demonstrando leucocitose e predomínio de neutrófilos e

Quadro 2. Diagnósticos diferenciais de apendicite

Cirúrgico	Colecistite aguda Úlcera péptica perfurada Obstrução intestinal Adenite mesentérica Diverticulite de Meckel Pancreatite aguda
Ginecológico	Gravidez ectópica Ruptura de folículo ovariano Torção de cisto de ovário Doença inflamatória pélvica/salpingite
Urológico	Cólica ureteral Pielonefrite Infecção do trato urinário
Clínico	Gastroenterite aguda Doença inflamatória intestinal Cetoacidose diabética Dor pré-herpética de nervos dorsais

formas imaturas[7,9]. Apesar de útil, pode estar normal nos estágios inicias da doença. Marcadores de inflamação como proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) também estão aumentados e podem auxiliar na investigação. A análise de urina pode estar alterada em até 40% dos pacientes.

Todas as mulheres em idade fértil devem realizar teste de gravidez para excluir diagnósticos diferenciais[7,10]. Talvez a maior importância desses exames esteja em, além de confirmar *status* inflamatório presente, dar suporte para diagnósticos diferenciais, como infecções urinárias, pancreatites etc.

Exames de imagem

O uso de exames de imagem para avaliação de dor abdominal e para o diagnóstico de AA tem crescido muito nos últimos anos. Apesar de serem importantes para afastar outras causas de dor, o maior papel está naqueles casos duvidosos, de modo a evitar abordagens cirúrgicas desnecessárias. Entretanto, nos casos típicos, podem atrasar o tratamento cirúrgico[7].

A ultrassonografia (USG) de abdome pode ser útil para confirmar a apendicite, podendo apresentar como achados: aumento do diâmetro total do apêndice (> 6 mm) ou de sua parede (> 3 mm); evidência de estrutura hipoecoica com conteúdo líquido, aspecto tubular ou em alvo, na fossa ilíaca direita; aumento da ecogenicidade do tecido gorduroso periapendicular; apêndice aperistáltico, não compressível; líquido livre circunscrito; coleção gasosa; ou fecalito (Figura 2). Tem baixo valor preditivo negativo, porém, caso a suspeita seja forte, um exame negativo deve ser visto com cautela. É operador-dependente e de difícil realização em pacientes obesos. Tem as vantagens de poder ser utilizado por médico não radiologista, não emitir radiação ionizante e poder ser utilizado repetidas vezes em gestantes, além de permitir interação com o paciente em tempo real, identificando o ponto de maior sensibilidade dolorosa no abdome[7,11].

A tomografia computadorizada (TC) de abdome com contraste é um exame de alta acurácia (sensibilidade e especificidade chegam a 93 a 98%), podendo identificar um órgão espessado, com aumento da vascularização local, borramento da gordura periapendicular, presença de apendicolite, massa ou abscesso pericecal (Figura 3). Sua aplicação tem sido cada vez mais crescente, especialmente pela evidência recente de que sua modalidade sem contraste multislice apresenta acurácia semelhante em contexto de emergência[12].

Alguns estudos randomizados avaliaram o uso mandatório de exames radiológicos no desfecho clínico de pacientes com AA. Observou-se menos apendicectomias brancas e menos perfurações intestinais nos pacientes que realizaram TC de abdome mandatória. Entretanto, estudos multicêntricos mais recentes não demonstraram diferenças significativas. A Sociedade Americana de Cirurgiões e a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomendam a realização da TC helicoidal com contraste venoso, caso seja necessária a realização de exames de imagem para o diagnóstico da apendicite[7,13].

Escores diagnósticos

Diversos escores já foram propostos para padronizar a correlação das variáveis clínicas e laboratoriais com o diagnóstico da apendicite. O escore de Alvarado é a ferramenta diagnóstica mais amplamente utilizada (Tabela 1)[14,15].

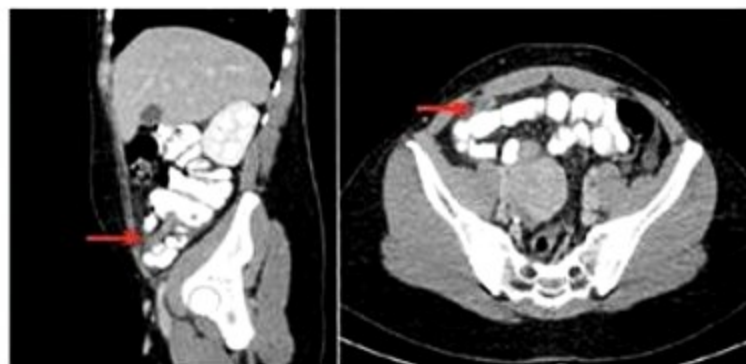



Figura 3. Tomografia de abdome demonstrando espessamento do apêndice, com borramento da gordura periapendicular. (Imagens cedidas pelo InRad.)

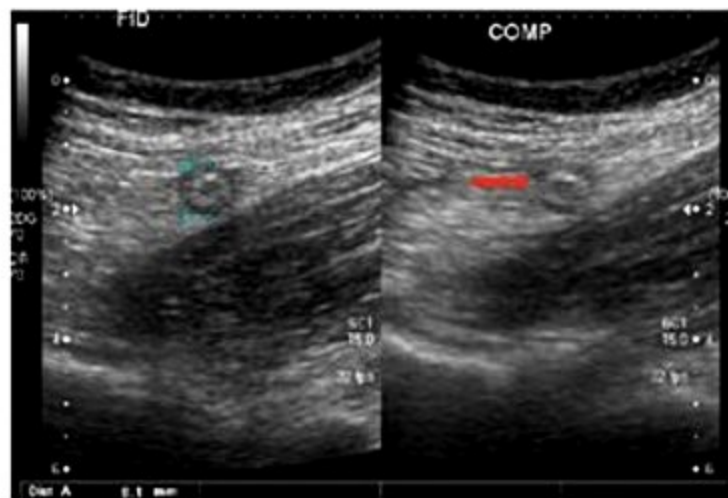



Figura 2. Ultrassonografia de abdome demonstrando aumento do diâmetro do apêndice, não compressível (seta vermelha). (Imagem cedida pelo InRad.)

Tabela 1. Escore de Alvarado. 1-4: 30%; 5-6: 66%; 7-10: 93%; corte de 5 é sensível, bom para descartar/triar; corte de 7 é alta probabilidade

Característica	Escore
Migração da dor	1
Anorexia	1
Náuseas	1
Desconforto em QID	2
Descompressão dolorosa	1
Elevação da temperatura	1
Leucocitose	2
Desvio à esquerda no leucograma	1
Total	10

QID: quadrante inferior direito.

Um escore de Alvarado entre 1 e 4 é considerado baixo risco de apendicite e esses pacientes podem ser liberados, com recomendações. Pacientes com escore de 5 e 6 devem ser mantidos em observação e ter exame repetido posteriormente. Pacientes com escore de 7 e 10 devem ser submetidos à apendicectomia[15].

O escore de Alvarado tem sido mais útil para afastar o diagnóstico de apendicite nos pacientes com escore menor do que 5. Apesar de bom para homens, é inconsistente para crianças e superestima o diagnóstico em mulheres[15].

Tratamento

A remoção cirúrgica precoce do apêndice para o tratamento da AA foi primeiramente proposta por Fitz, em 1886, e reforçado três anos depois por estudo de casos feito por McBurney. Pela lógica de a apendicite ser um processo progressivo, com complicação inevitável, a apendicectomia tem sido a terapêutica aceita pelos cirurgiões por mais de um século[6,16].

A apendicectomia pode ser realizada por laparotomia aberta convencional ou por laparoscopia, ambas com eficácia semelhante. Apesar de o método laparoscópico ser hoje o mais utilizado em todo o mundo, a escolha entre os métodos depende de idade, comorbidades e estilo de vida do paciente, de seu histórico de cirurgias prévias, da intensidade da suspeição diagnóstica, da gravidade do quadro e da habilidade do cirurgião[17]. A laparoscopia parece ser particularmente benéfica nos casos de diagnóstico duvidoso (para a confirmação), em pacientes obesos (em que a visualização do quadrante inferior direito pela técnica aberta requer grandes incisões), em idosos e no sexo feminino[18].

Existe uma taxa de 15 a 25% de apendicectomias negativas (com apêndice vermiforme normal à exploração), que pode ser maior em idosos e mulheres[6,19]. Nesses casos, deve-se pesquisar no intraoperatório outras causas para os sintomas do paciente e o apêndice, mesmo com aparência normal, deve ser removido para análise microscópica[20].

A mortalidade relacionada a esse procedimento varia entre 0,07 e 0,7% nos pacientes com apendicite não complicada e entre 0,5 e 2,4% naqueles com patologia complicada. A principal complicação da cirurgia é a infecção, desde a ferida operatória até abscessos, principalmente em pacientes com perfuração[6].

O uso de antibióticos profiláticos no pré-operatório é controverso, mas parece reduzir complicações pós-operatórias menores, como infecção de ferida e abscessos intra-abdominais. Nos pacientes com apendicite não complicada, uma dose única de cefoxitina 1 a 2 g ou cefazolina 2 a 3 g + metronidazol 500 mg intravenoso parece ser eficaz. Outras opções são ceftriaxona ou ciprofloxacino associados a metronidazol ou tinidazol, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, ambos em monoterapia[21].

Apendicite aguda não complicada

Apesar de o tratamento cirúrgico ser considerado o padrão, muitos estudos baseados na possibilidade da etiologia infecciosa para a AA não complicada, assim como de outros processos intra-abdominais (salpingite, diverticulite, enterocolite) que são tratados apenas com antibióticos, propõem uma estratégia conservadora para o seu manejo[16].

Apesar de apresentarem resultados provocativos, o uso de antibióticos isolados apresenta taxa de recorrência que varia de 4 a 15%, em geral nos primeiros seis meses, com quadro clínico mais brando. Metanálises são inconclusivas quanto à não inferioridade dos antibióticos sobre a cirurgia. Aparentemente, essa implica menor tempo de internação. Ainda são necessários mais estudos para que essa conduta seja amplamente aceita[7].

Alguns fatores implicados na falha do tratamento conservador são PCR > 4 mg/dL, leucograma com desvio > 10%, presença de fecalitos retidos/apendicolitos evidenciados em exame de imagem, e presença de suboclusão intestinal à admissão.

Apendicite aguda complicada

Nos pacientes com apendicite complicada com peritonite generalizada e perfuração aguda e/ou presença de sepse grave/choque séptico com ou sem disfunção de outros órgãos, é mandatória a cobertura antibiótica de amplo espectro, com terapia empírica contra anaeróbios e Gram-negativos entéricos, até o resultado de culturas (ceftriaxona + metronidazol ou piperacilina-tazobactam). Nesses casos, o procedimento cirúrgico deve ser realizado de urgência[21].

Apendicite com apresentação tardia

Ocasionalmente casos são diagnosticados mais tardiamente (4 a 5 dias), seja por falha de acesso ao sistema de saúde, seja por serem oligossintomáticos etc. Podem se apresentar com flegmão/abscesso intra-abdominal, resultado de perfuração bloqueada. Nesses casos, o tratamento de eleição é a antibioticoterapia de amplo espectro, o que pode alcançar resolutividade de até 97%, especialmente nos abscessos pequenos. Cerca de 20% necessitarão, contudo, de drenagem guiada[7].

Quando da apresentação tardia, a cirurgia na fase aguda apresenta três vezes mais complicações, relacionadas direta (como reoperações, formação de novos abscessos pélvicos, indução de íleo prolongado, obstrução, fístulas, aderências) ou indiretamente ao procedimento (pneumonia, sepse, tromboembolismo venoso [TEV] etc.)[7].

A chamada apendicectomia de intervalo (realizada após 6 a 8 semanas da apresentação) deve ser considerada nos pacientes com sintomas recorrentes, apesar de ser desnecessária em 75 a 90% dos casos. Pode ser importante para diagnóstico diferencial, principalmente em adultos em que massas apendiculares podem corresponder à etiologia neoplásica. Em pacientes com idade superior a 40 anos e que essa estratégia não for adotada, deve-se realizar colonoscopia e/ou repetir exame de imagem (TC de abdome com contraste duplo) após resolução do quadro,

para afastar doença inflamatória intestinal e neoplasias (como tumor carcinoide etc.)[7].

Diverticulite

Conceito

A diverticulose é caracterizada pela presença de protrusões através da mucosa e submucosa do cólon em áreas de menor resistência (como na emergência dos vasos retos), com formação de pseudodivertículos. A maioria dos pacientes com diverticulose é assintomática, entretanto, 25% podem apresentar sintomas, como dor e desconforto abdominal, e até 5% evoluem para diverticulite[22].

É importante compreender alguns conceitos envolvendo essa entidade:

- Diverticulose: anormalidade estrutural do cólon assintomática.
- Doença diverticular dos cólons (DDC): diverticulose com sintomas.
- Diverticulite aguda: condição inflamatória dos divertículos, geralmente acompanhada de micro ou macroperfurações; causa mais comum de dor no quadrante inferior esquerdo em adultos[23].
- Diverticulite complicada: abscesso, macroperfurações, estenoses, fístulas, sangramentos, obstruções, entre outras.

Epidemiologia

A incidência da diverticulose varia entre 33 e 66%, acometendo até 30% dos indivíduos na quinta década de vida e 50 e 70% nos maiores de 80 anos[24]. Embora a doença ainda seja mais comum em idosos, estudos comprovam o acometimento cada vez maior de indivíduos jovens (principalmente entre os 40 e 50 anos)[24,25] inclusive quando se trata de episódios de diverticulite, com incidência variando de 18 a 34%. Quando presente nesses indivíduos, alguns autores sugerem descartar doenças que afetam o tecido conjuntivo, como síndromes de Marfan e Ehlers-Danlos, fibrose cística e a doença renal policística[26], embora o mecanismo principal de acometimento de jovens ainda esteja relacionado ao perfil epidemiológico ocidental e obesidade. Não há diferença entre os sexos, todavia, quando presente em mulheres, confere maior mortalidade.

De prevalência crescente, a doença acomete principalmente indivíduos de países industrializados e desenvolvidos, e está especialmente relacionada ao perfil dietético que envolve baixo consumo de fibras, alto teor de gordura, açúcar e carne vermelha. Isso pode ser demonstrado pela menor prevalência da doença em vegetarianos, por exemplo. No oriente, a prevalência gira em torno de 20% e compromete mais o cólon direito.

Outros fatores estão relacionados a possíveis complicações da doença diverticular, aumentando o risco de sangramento, abscesso e/ou perfuração, como obesidade, sedentarismo, tabagismo, uso de corticosteroide e uso de ácido acetilsalicílico.

Etiologia e fisiopatologia

Quanto à formação

Os divertículos cólicos são formados apenas por uma fina camada de mucosa e submucosa, o que os diferenciam dos divertículos verdadeiros, formados por todas as camadas da parede intestinal, como nos casos de divertículos congênitos. Surgem com maior frequência nos segmentos intestinais de maior pressão intraluminal, como a região do sigmoide. Nessas áreas, pode haver espessamento da camada muscular, encurtamento das *taenia coli* e um consequente estreitamento luminal. Na parede do cólon, os divertículos se formam em zonas de fragilidade parietal e menor pressão, como nos locais de implantação das arteríolas penetrantes, em direção à mucosa e à submucosa. A dieta pobre em fibras, além de aumentar a pressão luminal, perpetua o processo de remodelamento da parede intestinal.

DDC e colite peridiverticular

Existe enorme controvérsia acerca do desenvolvimento de sintomas relacionados à DDC. Muitos autores consideram que haja grande sobreposição com sintomas da síndrome do intestino irritável (SII), o que seria enorme fator confusional, dada a alta prevalência das duas entidades. De qualquer maneira, de fato parece haver algum componente de supercrescimento bacteriano, aumento da exposição mucosa a toxinas e antígenos intraluminais (secundários à coprostase), contribuindo com uma isquemia relativa e deflagração de atividade inflamatória em graus variados. O indivíduo passa a ter quadro compatível com uma inflamação crônica intestinal (em especial nos casos de colite peridiverticular típica), com alterações da microbiota e desequilíbrio da resposta imune. Isso, aliado à circulação de citocinas pró-inflamatórias, talvez possa levar à amplificacão do processo inflamatório e favorecimento de episódios de diverticulite.

A dosagem de calprotectina fecal, um marcador de atividade inflamatória, se apresenta como uma interessante ferramenta para diferenciar os pacientes com SII daqueles com DDC, já que se encontra aumentada em pacientes com diverticulite aguda e DDC, porém normal nos pacientes com SII, como demonstrado por Tursi[27,37].

Quanto à crise aguda (diverticulite aguda)

A estase associada à obstrução dos divertículos de óstio estreito leva à proliferação bacteriana e à isquemia tecidual local. Nesse momento, ocorre processo inflamatório parietal que, dependendo da evolução e do tempo de acometimento, pode transpor a parede, ocorrendo microperfurações bloqueadas, inflamação do mesentério e do tecido gorduroso adjacentes. Alguns casos podem progredir para formação de abscessos de variados tamanhos, com eventual ruptura e saída de conteúdo purulento para a cavidade e inflamação peritoneal local, ou mesmo perfuração livre, contaminação da cavidade com conteúdo intestinal e peritonite estercoral franca. Esses casos já se classificam como diverticulite complicada. O processo

inicial pode ser estéril, porém organismos anaeróbios e Gram-negativos entéricos (como *Escherichia coli*) são frequentemente isolados.

Após o episódio agudo, pode haver formação de depósito de elastina e colágeno na parede intestinal, redução da complacência do cólon, estenose e disfunção do segmento acometido.

Apresentação clínica

Como já referido, trata-se de uma doença de alta prevalência, não sendo, portanto, surpreendente que 70 a 80% dos pacientes portadores de divertículos permaneçam assintomáticos. A minoria desenvolverá DDC, podendo então apresentar desconforto abdominal intermitente ou constante, flatulência, distensão abdominal e alteração do hábito intestinal.

Já os pacientes com diverticulite aguda desenvolvem dor abdominal em caráter agudo ou subagudo, em geral em flanco ou fossa ilíaca esquerda (FIE), acompanhada de hiporexia e vômitos, alteração do hábito intestinal (em geral obstipação), podendo haver massa palpável ou plastrão, por vezes com sinais de irritação peritoneal. Nos estágios iniciais (0-1b; Tabela 2), os sintomas em geral se restringem ao descrito, muitas vezes até autolimitados. Já nos estágios mais avançados, pode haver sinais de peritonite generalizada, distensão abdominal por íleo paralítico, febre alta, com possível evolução para choque séptico e morbidade e mortalidade bastante elevadas.

Outras apresentações, menos prevalentes, incluem a formação de fístulas (em ordem decrescente de frequência: colovesical, colovaginal, coloentérica e colocutânea), com pneumatúria, fecalúria, infecções urinárias de repetição, saída de conteúdo entérico pela vagina etc. A obstipação pode ocorrer tanto na fase aguda quanto na doença complicada e recidivada. No primeiro caso, ocorre por processo inflamatório locorregional e diminuição do peristaltismo. No segundo, ocorre por espasmo e fibrose do segmento.

Tabela 2. Classificação de gravidade de Hinchey modificada (baseada essencialmente em exames de imagem). Mortalidade: estágios 1 e 2: 5%; estágio 3: 13%; estágio 4: 43%

Estágios	Critérios de Hinchey
0	Diverticulite clínica leve
1a	Inflamação pericólica confinada, sem abscessos
1b	Inflamação pericólica confinada, com abscessos pequenos (≤ 2 cm)
2	Abscessos grandes, estendendo-se a pelve, retroperitônio ou distantes
3	Diverticulite perfurada, com ruptura de abscesso e saída de material líquido e gasoso para a cavidade, causando peritonite purulenta, sem comunicação com a luz colônica
4	Ruptura livre de divertículo não inflamado e não obstruído para a cavidade, com contaminação por fezes

Após um primeiro episódio de diverticulite aguda, cerca de 30% dos pacientes terão recidiva do quadro, particularmente no primeiro ano de evolução, podendo a taxa de recorrência em cinco anos atingir 54%[28].

Diagnóstico

Em se tratando de diverticulite, história, achados clínicos, laboratoriais e de imagem são necessários para a posterior classificação em diverticulite complicada ou não complicada. Na história, dor abdominal em FIE, náuseas, vômitos, febre e até disúria (pela proximidade com a bexiga) podem estar presentes, embora o quadro clínico tenha baixa sensibilidade para o diagnóstico, especialmente em mulheres idosas. No exame físico, observa-se dor à palpação localizada na FIE, com defesa e descompressão brusca presente, caso haja sinais de irritação peritoneal. Pode haver dor à palpação também em QID, já que alguns pacientes têm sigmoide redundante e divertículos em cólon direito.

A solicitação dos seguintes exames laboratoriais se faz necessária diante de um paciente com diverticulite aguda para estadiamento e diagnóstico diferencial (Quadro 3): hemograma, provas de atividade inflamatória, amilase/lipase, urina 1, beta-HCG, ureia e creatinina (uso de contraste na TC de abdome), protoparasitológico de fezes. Pode-se encontrar leucocitose (por vezes com desvio e formas jovens) e aumento de provas inflamatórias, como PCR, VHS e alfa-1 glicoproteína ácida.

A investigação radiológica inicia-se com radiografia de abdome deitado e em ortostase para avaliação de possíveis complicações, como macroperfuração, o que classificaria esse paciente como cirúrgico. A TC de abdome com duplo contraste (intravenoso e retal) tem sensibilidade e especificidade de até 100%[24], com os seguintes achados: borramento da gordura mesentérica, espessamento da parede do cólon e presença de abscessos abdominais. Tais achados confirmam o diagnóstico de diverticulite e avaliam a gravidade da apresentação (Tabela 2 e Figura 4). A TC de abdome prediz o risco de complicações secundárias após uma crise de diverticulite. Em caso de TC com diverticulite grave, o risco de complicações chega a 54% em cinco anos *versus* 19% nas não complicadas. Alguns fatores tomográficos são preditivos para indicação de cirurgia, como abscesso e gás fora de alça[23]. A TC de abdome pode atuar também na terapêutica da diverticulite complicada no que tange à drenagem percutânea guiada

Quadro 3. Diagnóstico diferencial de diverticulite aguda
Doença inflamatória intestinal
Prenhez ectópica
Doença inflamatória pélvica
Cistite
Neoplasia avançada de cólon
Colite isquêmica
Colite infecciosa

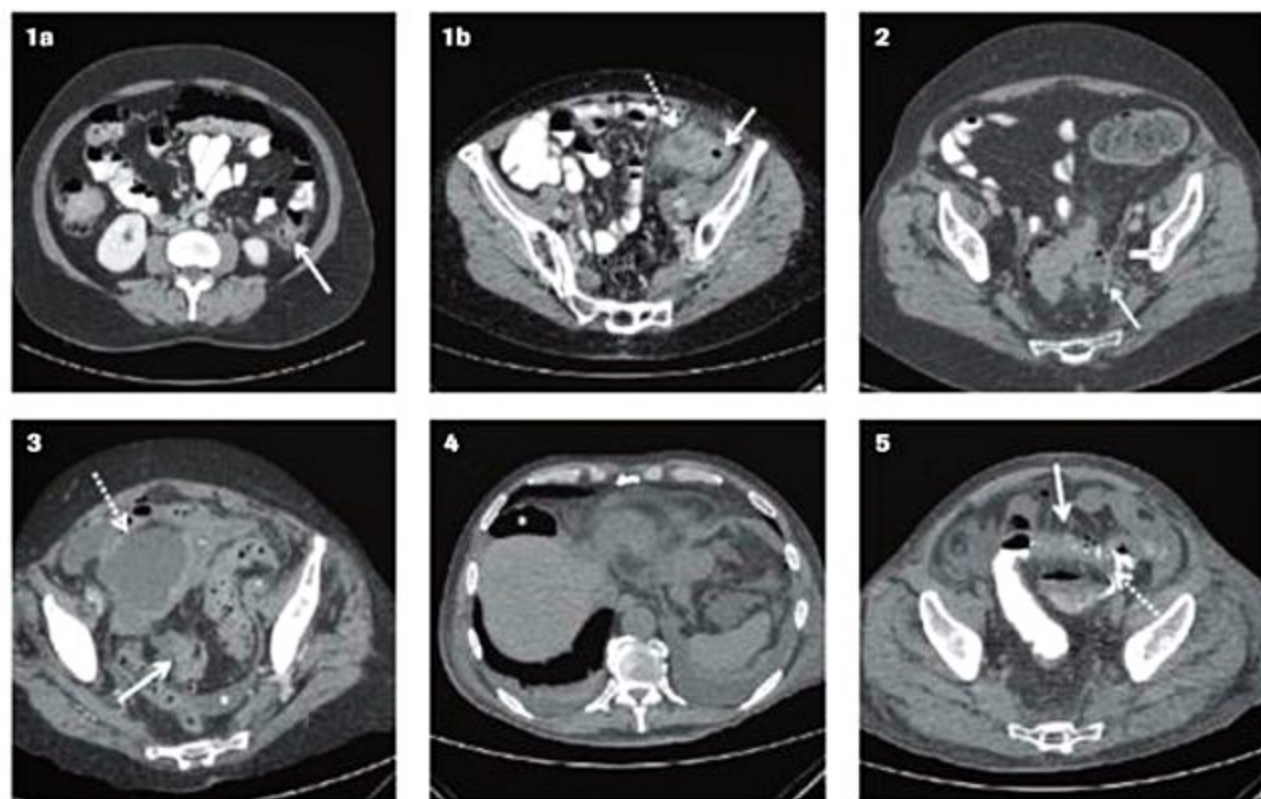



Figura 4. Tomografia de abdome com imagens correspondentes aos estágios de Hinchey. 1a) densidade da gordura mesentérica peridiverticular; 1b) abscesso; 2) abscesso > 3 cm; 3) abscesso intraperitoneal volumoso com acúmulo de líquido adjacente; 4) pneumoperitônio. (Imagens cedidas pelo InRad.)

por TC[24]. Entretanto, diante do paciente com DDC e dor típica sem sinais de alarme (febre, toxemia, inapetência ou peritonismo ao exame físico), a TC de abdome pode prescindir do acompanhamento clínico apenas.

A classificação da diverticulite aguda mais utilizada é a de Hinchey, publicada em 1978[24]. Ela distingue quatro estágios da doença perfurativa. Em 1997, a partir dos avanços da tomografia computadorizada, Sher et al.[36] publicam a classificação de Hinchey modificada, subdividindo a classe II em abscessos a distância passíveis de drenagem percutânea guiada por TC (estádio IIa) e abscessos complexos com a presença de fístulas (estádio IIb), já que a abordagem terapêutica difere nos dois grupos.

O uso da ressonância magnética de abdome se faz cada vez mais importante na medida em que alcança os níveis de sensibilidade e especificidade da TC, caracteriza melhor o trajeto fistuloso e não tem o prejuízo da radiação, porém, é um exame difícil no contexto da emergência, além de custoso, se reservando, em geral, para doentes internados, eletivos ou com contraindicações à TC. A USG, embora seja um método não invasivo e bastante disponível, é operador-dependente e suas imagens geralmente não são de fácil compreensão para os demais profissionais[24].

A colonoscopia é indicada quando há dúvida sobre câncer colorretal (CCR), queixas de dor recorrente em FIE, diante da suspeita de estenose ou perda de sangue nas fezes[24]. O momento ideal de realizar a colonoscopia é três meses após o episódio agudo, especialmente naqueles que nunca a realizaram, caracterizando-se, portanto, como exame de seguimento ambulatorial.

Tratamento

Manejo da crise aguda de diverticulite

Pacientes classificados como Hinchey 0 e 1 podem ser tratados ambulatorialmente, com seguimento por 3 a 4 dias. Em geral, orienta-se dieta leve, com poucos resíduos, associada a medicações guiadas pelo sintoma (analgésicos simples e antieméticos). Não existe evidência quanto à recomendação da não ingesta de grãos, sementes, entre outros alimentos[24].

O uso de antibióticos é controverso e estudos randomizados recentes demonstram que a antibioticoterapia não é superior à terapia de suporte em termos de resolução clínica e prevenção da recorrência da diverticulite[22,38]. Na prática clínica, entretanto, a antibioticoterapia com cobertura para Gram-negativos entéricos e anaeróbios é bastante utilizada. A combinação de ciprofloxacino e metronidazol é a mais aplicada na diverticulite não complicada.

O sucesso do tratamento ambulatorial da diverticulite não complicada acontece na maioria dos casos, e apenas 10% necessitam de readmissão na emergência por período de até 60 dias após um episódio agudo.

Pacientes com (1) Hinchey ≥ 2, (2) intolerantes a medicamentos por via oral, (3) dor refratária, ou (4) sintomas persistentes após 72 horas de tratamento ambulatorial devem ser internados. Estabelece-se jejum inicial, suporte volêmico, antibioticoterapia e solicita-se avaliação de equipe cirúrgica para acompanhamento conjunto.

Estudos demonstram que não há diferença estatística entre o uso de antibióticos orais e intravenosos, mesmo na diverticulite complicada, os custos dos antibióti-

cos orais são bem menores. Outros antibióticos como amoxicilina-clavulanato, cefalosporina de terceira geração ou sulfa associados ao metronidazol, ampicilina-sulbactam ou ertapenem, também são considerados boas opções. Em relação à analgesia, analgésico comum é preferido, já que a morfina pode levar à inércia colônica, aumentando o risco de perfuração.

Para os pacientes que cursam com abscessos de grande volume, geralmente maiores que 4 cm, é indicada a drenagem percutânea guiada por TC. Esse procedimento pode aliviar os sintomas e servir de ponte para a cirurgia de colectomia secundária semieletiva (na mesma internação) ou eletiva[24].

Diverticulites com abscessos não drenáveis ou peritonite purulenta ou fecal (Hinchey 3 ou 4) têm indicação cirúrgica de urgência. Alguns casos mais simples, porém refratários ao tratamento clínico, também podem demandar cirurgia. O procedimento historicamente mais utilizado foi a colectomia à Hartmann, que vem sendo substituído pela colectomia com anastomose primária, até mesmo nos casos de peritonite fecal[24]. A lavagem peritoneal por laparoscopia também é uma alternativa, na medida em que é um método minimamente invasivo, com resolução em até 87% dos casos e redução da mortalidade de 25% (Hartmann) para 3%.

Pacientes com sangramento agudo podem ser submetidos à terapia endoscópica com escleroterapia peridiverticular (administração de adrenalina), coagulação térmica, utilização de hemoclipes ou embolização de partículas de polivinil ou microespirais. Em casos mais graves ou na falha da terapia endoscópica, a cirurgia está indicada.

Caso o paciente tenha dificuldade para evacuar por mais de 10 dias, mesmo com terapêutica laxativa otimizada, pode-se estar diante de uma provável estenose. Nesse caso, uma colonoscopia é mandatória na medida em que pode diferenciar a estenose de CCR. Alguns pacientes podem cursar com sangramentos retais recorrentes pela ruptura das arteríolas, sendo esta uma condição em que a colonoscopia é indispensável para afastar CCR. É importante ressaltar que 80% do sangramento diverticular é autolimitado[24].

Manejo da DDC após episódio agudo

Sabe-se que, após um tratamento conservador da diverticulite aguda, geralmente ela segue um curso benigno, já que as complicações costumam se apresentar no primeiro episódio[24]. A recorrência após a primeira crise ocorre em até 20% dos casos. Atualmente poucos estudos têm demonstrado alguma medida eficaz para diminuir a recorrência.

Dieta rica em fibras

Em geral, os pacientes são orientados a manter uma dieta rica em fibras e ingestão adequada de água para que haja formação regular do bolo fecal e peristalse eficaz. A eliminação de sementes, pipoca e grãos da dieta habitual, visando diminuir o risco de impactação no divertículo e inflamação, não apresenta respaldo científico, seja na prevenção de recorrência dos episódios de diverticulite, seja na melhora dos sintomas e necessidade de cirurgia[29]. O consumo de fibras insolúveis reduz o risco da doença diverticular em 37% (RR de 0,63, com IC 95%: 0,44-0,99)[29].

Antibióticos

Para evitar a disbiose, alguns autores advogam o uso de antibióticos mesmo após uma crise aguda de diverticulite, nos pacientes com DDC. Entre eles, a rifaximina surge como uma boa opção, na medida em que sua absorção sistêmica é mínima e ela pode atuar contra Gram-positivos e Gram-negativos tanto aeróbios quanto anaeróbios[27]. O uso cíclico da rifaximina (ainda não disponível no Brasil), associado à dieta rica em fibras, demonstrou melhores resultados do que a dieta isoladamente, como no estudo de Colecchia et al.[30] A dose utilizada foi 800 mg/dia, nos 10 dias iniciais de cada mês; os autores demonstraram, entretanto, que os efeitos duravam até 2 semanas após o tratamento. Dessa forma, 10 dias a cada mês ficariam descobertos, aumentando a proliferação bacteriana e o risco de nova crise de diverticulite.

Aminossalicilatos

A fisiopatogenia da DDC, em particular da colite segmentar ou peridiverticular, inclui algum grau de inflamação crônica da parede intestinal. Nesse contexto, a mesalazina surge como alternativa no tratamento adjuvante da DDC na medida em que reduz a formação de radicais livres e suprime a síntese de leucotrienos, prostaglandinas e citocinas inflamatórias, além de inibir a adesão leucocitária[31]. Ela pode ser usada no controle dos sintomas na dose de 1,5 g/dia. Os estudos são divergentes em estabelecer a superioridade da mesalazina ao placebo, porém alguns demonstram melhor controle da dor e menores taxas de recorrência e necessidade de cirurgia. Talvez seu uso deva se restringir àqueles pacientes com calprotectina fecal aumentada ou com comprovação colonoscópica de colite segmentar que se beneficiem.

Prebióticos, probióticos e simbióticos

Por definição, probióticos são microrganismos vivos que podem melhorar a saúde da microbiota intestinal, como a capacidade de defesa e a proliferação de bactérias não patogênicas sem, entretanto, induzir resistência antibiótica. Prebióticos são carboidratos não digeríveis que favorecem o crescimento de bactérias não patogênicas intestinais. Já os simbióticos são combinações tanto de pré quanto de probióticos. Entre os probióticos mais testados têm-se o *Lactobacillus casei*, *E. coli* não patogênica e o VSL#3[28]. Alguns estudos defendem que a associação de antibióticos e probióticos poderia contribuir para a prevenção da recorrência da diverticulite, porém há carência de evidências neste sentido.

Cirurgia

A cirurgia eletiva pode ser considerada nos pacientes com prejuízo da qualidade de vida. As indicações claras

estão na presença de complicações como estenose, fístula ou sangramento diverticular recorrente. Para a prevenção de diverticulite complicada, a sigmoidectomia eletiva pode ser aventada, porém as taxas de morbimortalidade favorecem o tratamento conservador[24]. A recomendação de sigmoidectomia profilática após a segunda crise de diverticulite (ou mesmo após a primeira crise em jovens) tem sido questionada, já que os estudos mostram que, estatisticamente, a crise mais grave geralmente é a primeira, após a qual a doença tende a seguir um curso benigno. Portanto, a cirurgia tem papel questionável, devendo ainda ser considerada precocemente nos pacientes tradicionalmente de alto risco: aqueles em uso de terapia imunossupressora, portadores de insuficiência renal crônica, ou com doenças do colágeno ou vasculares[24]. A sigmoidectomia laparoscópica vem ganhando espaço. Ela parece reduzir morbidade, dias de internação e custos e aumenta a qualidade de vida[24].

Gastroenteropatia eosinofílica

Conceito

O trato digestivo pode ser visto como um verdadeiro e constante campo de batalhas, em que agentes invasores do ambiente externo digladiam com o meio interno de um organismo que luta pela manutenção de sua homeostase. A extensa superfície epitelial digestiva, altamente exposta a substâncias estranhas potencialmente tóxicas, emprega defesas em diversos níveis, o que deve ser balanceado com a nobre e principal função de uma eficiente absorção de nutrientes. Nesse contexto, surgem os eosinófilos, células efetoras-chave no sistema imune inato com papel pró-inflamatório, que são habitantes costumeiros do trato gastrintestinal, com exceção do esôfago. Do ponto de vista evolutivo, têm protegido os vertebrados contra parasitas, em especial helmintos. A mudança no perfil urbano, sanitário e dietético tem feito ressurgir o interesse pelas doenças envolvendo eosinófilos.

A gastroenteropatia eosinofílica (GEo) é uma doença rara, inicialmente descrita por Kaijser, em 1937. Faz parte de um espectro de doenças inflamatórias conhecidas como doenças gastrintestinais eosinofílicas (DGEo), que inclui esofagite, gastrite, enterite e colite eosinofílicas. Geralmente, tais entidades manifestam-se em conjunto, exceto pela esofagite eosinofílica (EEo), que, na maioria das vezes, é limitada ao esôfago e possui critérios diagnósticos próprios bem definidos. Infiltrados eosinofílicos no esôfago têm sido crescentemente reconhecidos em diversos contextos, como DRGE, alergia alimentar,

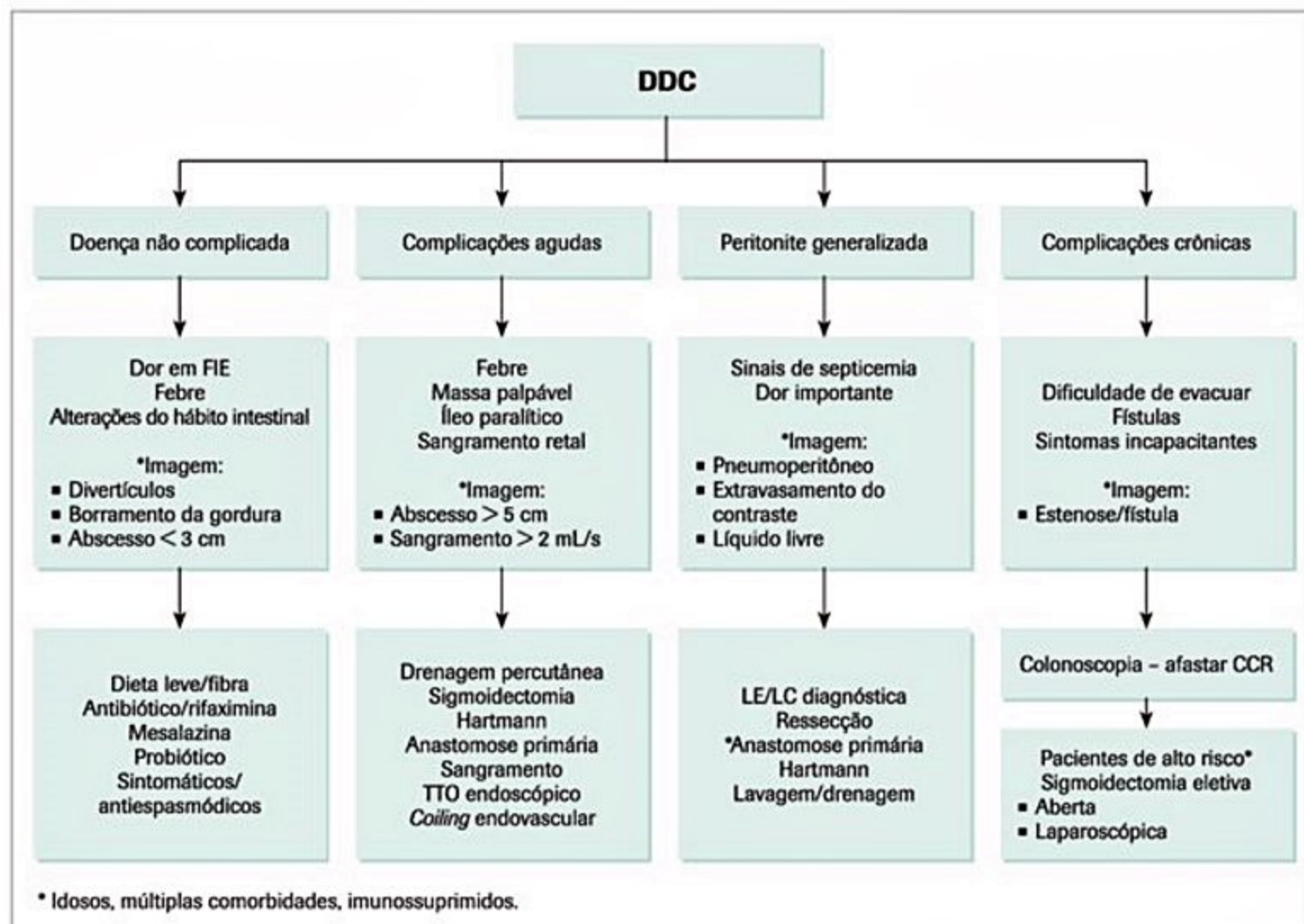



Figura 5. Organograma para a conduta na doença diverticular dos cólons (DDC).

bem como causas isoladas de disfagia e dismotilidade. Esse tópico será discutido em outro capítulo. O espectro de manifestações clínicas da GEo depende do local de acometimento e da intensidade e profundidade da infiltração eosinofílica[32,33].

Epidemiologia

Como já citado trata-se de entidade rara, com incidência calculada em 1/100.000 pacientes-ano, mesmo em centros de referência. Parece estar havendo aumento da incidência nos últimos anos, talvez por maior acuidade diagnóstica. Calcula-se a prevalência de 22 a 28 indivíduos/100.000, nos Estados Unidos. Pode afetar indivíduos de qualquer idade, havendo predomínio entre a terceira e quinta décadas, tendo-se descrito, mais recentemente, um terceiro pico por volta da primeira década de vida. Há uma discreta predominância em homens, na relação de 1,4:1[32].

Etiopatogênese

Apenas um pequeno número de eosinófilos maduros circula pelo sangue periférico, sendo especialmente encontrados no tecido hematopoiético ou na lâmina própria do epitélio digestivo (para onde migram desde o período pré-natal, independentemente da flora), excetuando-se a do esôfago. Posicionam-se estrategicamente para a defesa antiparasitária. Em circunstâncias normais, não evocam qualquer reação inflamatória. Suas diferenciação, proliferação medular e controle de níveis periféricos são feitas pela IL-5, enquanto o acúmulo tecidual no TGI e a movimentação são controlados pela eotaxina. Quando provocados, ativam-se e degranulam-se, liberando múltiplos agentes citotóxicos que, por sua vez, serão os efetores da lesão tecidual.

Por acometerem os três níveis de camada (mucosa, muscular e serosa), podem provocar lesões diversas, desde enantemas, erosões e ulcerações (acometimento mucoso), espasmos, estenoses/fibrose (acometimento muscular), peritonite e ascite eosinofílica (acometimento seroso). Mais raramente pode haver também infiltração pancreática e no trato biliar, com evolução rara para colangite eosinofílica[1].

A densidade dessas células pode aumentar em uma variedade de condições, ultrapassando o normal de até 30 a 40 eos/mm^3, como na alergia alimentar IgE-mediada, GEo, doença inflamatória intestinal e doença do refluxo[34].

A GEo provavelmente não representa uma entidade única, mas um conjunto heterogêneo de distúrbios com causas variadas, porém com características clinicopatológicas semelhantes, sem etiologia definida. Existe associação com atopia (predisposição genética a reações IgE-mediadas que levam a quadros de eczema, rinite alérgica ou asma)[32], alergia alimentar ou história familiar de alergia em até 70% dos casos. Estudos sugerem que antígenos alimentares e aeroalérgenos deflagrariam reações IgE-mediadas ou por hipersensibilidade celular através de linfócitos Th2 CD4+[32,40].

Subtipos

O melhor entendimento da doença, hoje em dia, tem levado ao uso do nome GEo para a entidade primária ou idiopática, ou seja, cujo diagnóstico foi alcançado após a exclusão de causas secundárias, que nada mais seriam do que o acometimento gastroenterocolônico de doenças sistêmicas (Quadro 4).

A eosinofilia secundária é adquirida sistemicamente, ou seja, o infiltrado eosinofílico no TGI é alvo não exclusivo, podendo haver acometimento de outros órgãos, em geral também como consequência. Pode ter como causas infecções, principalmente por parasitas (*Ancylostoma, Strongyloides stercoralis, Enterobius vermicularis* ou *Trichuris trichiura)*, alergias ou atopia, doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerodermia, vasculites como na poliarterite nodosa (PAN) e na síndrome de Churg-Strauss, reações a drogas, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, linfoma (evidência molecular, citogenética e histológica de malignidade na linhagem mieloide) e na doença enxerto *versus* hospedeiro aguda (GVHD). Outra rara entidade que cursa com infiltração eosinofílica e altos níveis de IgE total (1.300 U/mL) é a síndrome de Tolosa-Hunt. Nesse caso, o paciente pode ter cefaleia, oftalmoplegia e paralisia de nervos cranianos. Enterocolite por droga deve ser aventada se houver uso de clozapina, carbamazepina, rifampicina, sais de ouro, tacrolimo ou naproxeno[32].

Quadro 4. Subtipos e diagnóstico diferencial da GEo

Doença	Característica
Primária (GEo)	Gastroenterite eosinofílica primária
	Colite eosinofílica primária
Secundária relacionada à eosinofilia	Síndrome hipereosinofílica
Secundária não relacionada à eosinofilia	Doença inflamatória intestinal
	Doença celíaca
	Infecções (*Helicolacter pylori*, tuberculose, fungos, paracitoses – *Ancylostoma*, *Ascaris*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermicularis* ou *Trichuris trichiura*, *Schistosoma*, *Toxocara canis*)
	Drogas/iatrogenia (clozapina, carbamazepina, rifampicina, sais de ouro, tacrolimo, naproxeno?)
	Linfangiectasia
	Linfoma/carcinoma
	Doenças do tecido conjuntivo (escleroderma, LES)
	Vasculites (PAN, Churg-Strauss)
	Mastocitose sistêmica
	GVHD

Outro grupo é representado por doenças sistêmicas idiopáticas raras, como na síndrome hipereosinofílica (SHI), caracterizada por marcada eosinofilia periférica, com sinais e sintomas de acometimento orgânico pelos eosinófilos. Tradicionalmente, o paciente desenvolve endocardite eosinofílica com embolização para órgãos periféricos, como extremidades e cérebro. Podem apresentar altos níveis de triptase mastocitária sérica, com mielograma mostrando alto número de mastócitos displásicos. A doença, portanto, pode se relacionar com mastocitose sistêmica e leucemia mielocítica crônica. Para seu diagnóstico, portanto, outros órgãos, além do TGI, devem estar envolvidos (pele, pulmão, coração, sistema nervoso central), a contagem de eosinófilos deve ser > 1.500/mm^3 por pelo menos seis meses, e outras causas de eosinofilia periférica devem ser afastadas, como atopia ou alergia alimentar[32].

Manifestações clínicas

A manifestação clínica vai depender do sítio (estômago, delgado, cólon ou até mesmo pâncreas e vias biliares) e profundidade de acometimento (mucoso, muscular e seroso), bem como intensidade do infiltrado eosinofílico.

Na GEo com acometimento predominantemente gástrico, pode haver náuseas, vômitos, saciedade precoce e dispepsia. Na intestinal, o indivíduo pode ter sinais e sintomas de disabsorção e enteropatia perdedora de proteínas.

Quando a infiltração é restrita à mucosa, o indivíduo pode ter sintomas semelhantes a outras moléstias inflamatórias, como cólicas, náuseas, vômitos, diarreia e dor periumbilical. Se o infiltrado for extenso, pode haver disabsorção, perda de peso, sangramento e anemia. No predomínio muscular, o paciente pode evoluir com estenose intestinal e episódios de suboclusão. Já na GEo com infiltração serosa existe associação com ascite eosinofílica[32,35]. Na enterocolite aguda, o paciente pode se apresentar com volvo levando à obstrução intestinal, intussuscepção e perfuração[32].

Diagnóstico

Não há consenso para o diagnóstico da GEo, diferentemente da EEo. O diagnóstico é baseado em sintomas sugestivos, associados à evidência de infiltrado eosinofílico na parede do órgão, ausência de doença fora do TGI e exclusão de causas secundárias para eosinofilia (Quadro 4).

Exames laboratoriais evidenciam discreta eosinofilia periférica na maioria dos casos. Níveis mais elevados (> 1.500 eos/mm^3) demandam sempre investigação para SHI[32]. Outro achado muito frequente é o aumento dos níveis de IgE, mesmo não se tratando de hipersensibilidade. Pode haver ainda elevação de provas de atividade inflamatória, anemia, hipoalbuminemia, ferropenia, alteração de enzimas hepáticas e tempo de protrombina alargado[32]. Não há achados específicos em exames de imagem.

A endoscopia digestiva alta deve ser solicitada com biópsias seriadas de esôfago, estômago e duodeno, tanto da mucosa normal quanto da alterada. Macroscopicamente podem ser encontrados desde um padrão inespecífico de gastrite ou duodenite, até micronódulos, úlceras e pseudopólipos. Estes diferem dos pólipos verdadeiros por não serem formados por estruturas glandulares ou epiteliais, e sim por depósito de colágeno. A colonoscopia também deve ser solicitada com biópsias seriadas. No cólon, pode haver eritema, perda do padrão vascular e hiperplasia linfonodular[34] (Figuras 6 a 9).

Para além do aspecto macroscópico, o principal papel do exame endoscópico é a coleta de biópsias, que deve ser sistemática. Parte importante do diagnóstico recai sobre a contagem de eosinófilos na lâmina por campo de grande aumento (CGA). Como já dito, apesar de os eosinófilos estarem naturalmente presentes no TGI (com exceção do esôfago), se concentram de maneira heterogenêa ao longo do tubo, estando em maior número em íleo distal e cólon direito. Os níveis de corte para o número de Eo são variados, carecendo de mais estudos (Figuras 6 a 9).

As alterações histológicas mais comuns são hiperplasia ou abscesso de cripta, hiperplasia nodular linfoide e infiltração eosinofílica na lâmina própria com extensão para muscular da mucosa ou submucosa[32].

A busca por causas secundárias de eosinofilia é parte essencial da investigação. Os exames a serem solicitados inicialmente são:

- Hemograma completo.
- Endoscopia digestiva alta com biópsias seriadas de esôfago, estômago e duodeno com pesquisa de eosinófilos, além de aspirado duodenal com pesquisa de parasita.
- Colonoscopia com biópsia seriada, também com pesquisa de eosinófilos.
- Protoparasitológico de fezes completo, com Kato-Katz.
- Dosagem de IgE sérica total e específica.

A avaliação de alergia pode ser feita com os testes cutâneos (como o *prick test*) ou Rast*T* para detecção de IgE específica aos aeroalérgenos ou antígenos alimentares[11]. Em caso de positividade em testes de pele, o diagnóstico de alergia alimentar fica mais premente, com me-

Figura 6. Cólon descendente evidenciando edema e enantema com ulceração superficial recoberta por fibrina. (Imagens cedidas pelo Dr. Cláudio Hashimoto, Centro Diagnóstico em Gastroenterologia – CDG.)

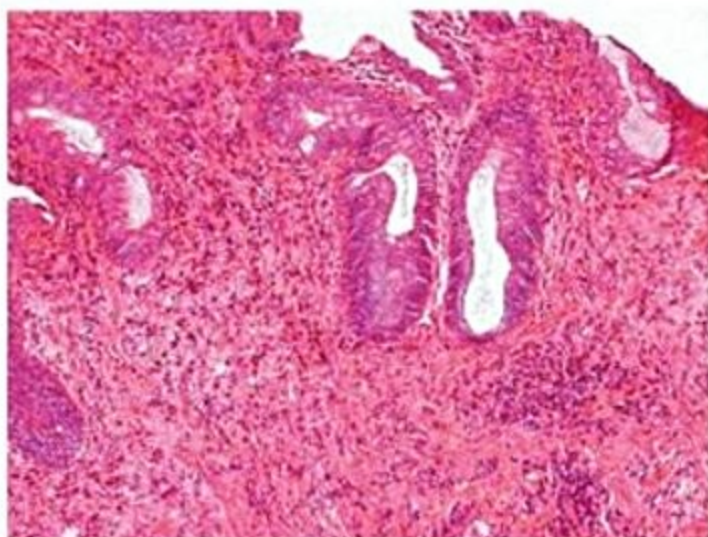



Figura 7. Colite crônica moderada, com numerosos eosinófilos em lâmina própria. (Imagens cedidas pela Dra. Roseli Spatzina, Serviço de Patologia do HCFMUSP.)

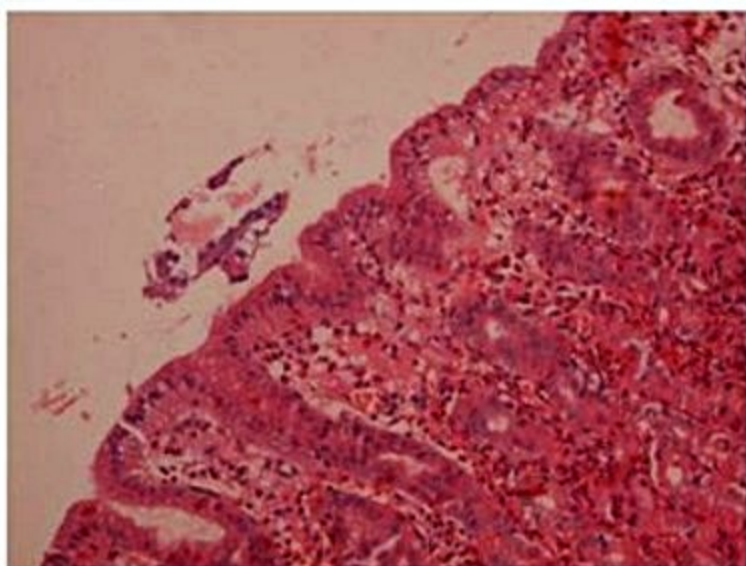
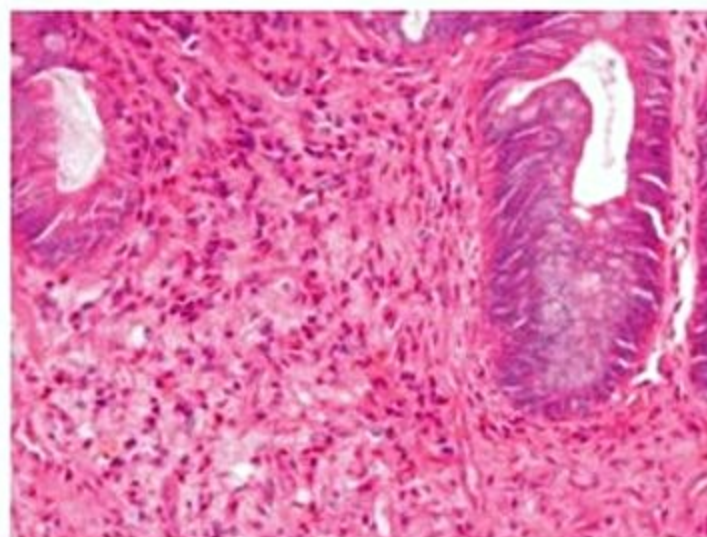



Figura 8. Gastrite eosinofílica.

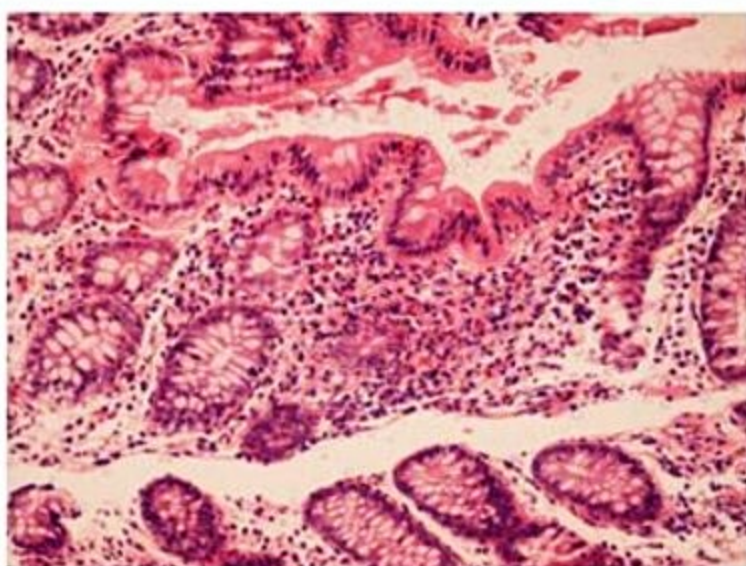



Figura 9. Colite eosinofílica.

lhores resultados à dieta restritiva, principalmente em crianças, já que em adultos as reações IgE-mediadas ocorrem em menor frequência[32].

Tratamento

Novamente, a heterogeneidade do acometimento implica diferentes estratégias terapêuticas, incluindo-se controle de exposição a alérgenos alimentares, além de várias drogas com eficiente ação anti-inflamatória específica.

Controle de exposição a alérgenos dietéticos

Essa estratégia se baseia na forte correlação da GEo com alergias. A dieta elementar, baseada em aminoácidos exclusivos, gordura hidrolisada e carboidratos simplificados de fácil absorção, parece ser eficaz, porém pouco palatável, tornando-se impraticável em longo prazo. Outra forma é a restrição de antígenos mais alergogênicos, encontrados especialmente em seis alimentos básicos: leite, ovo, soja, trigo, amendoim/frutas oleaginosas, peixes/frutos do mar. Eliminam-se esses alimentos da dieta por até duas semanas (fase de eliminação). A partir do momento que a doença estiver em remissão, segue-se com a reintrodução lenta e gradativa, um a um, dos alimentos. A proposta é identificar os alimentos suspeitos, na medida em que os sintomas retornarem[32,33].

Uso de agentes anti-inflamatórios

O uso de corticosteroide sistêmico, como a prednisona 0,5 a 1 mg/kg (a depender da resposta ao tratamento)[32], por 4 a 8 semanas, é considerado primeira escolha nos pacientes com GEo, na medida em que atua na inibição de fatores estimuladores de eosinófilos, como IL-3, IL-5 e GM-CSF (fator estimulador de granulócitos-macrófagos). Outros diagnósticos devem ser investigados em pacientes não responsivos.

Uma alternativa para os pacientes com doença mais localizada no íleo distal e cólon direito é o uso da budesonida, que tem a vantagem da ação local com mínima ação sistêmica. Pelo risco de hiperinfecção por estrongiloides após corticoterapia sistêmica, advoga-se o tratamento empírico com ivermectina, principalmente em nosso meio, onde a prevalência da parasitose é alta. Pacientes dependentes de esteroides e refratários podem ser

tratados com tiopurinas (azatioprina ou 6-mercaptopurina) por prazos mais longos.

Agentes imunobiológicos

Alternativas incluem o uso do anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, omalizumabe, que previne a liberação de IgE por mastócitos ativados, porém sem resultados expressivos. Pelo importante papel da IL-5 na fisiopatogenia da GEo, estudos com o mepolizumabe, anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-5, estão em andamento, ainda com resultados conflitantes. Nos casos refratários, estudos sugerem imunomoduladores, como a azatioprina, com melhora na infiltração eosinofílica e sintomas[33]. O uso de anti-TNF como infliximab e adalimumab foi testado em crianças com GEo refratária, porém estudos controlados são necessários para confirmação[39].

Drogas antialérgicas

O montelucaste inibe a ação dos leucotrienos como mediadores quimiotáxicos dos eosinófilos. Pode ser utilizado com a ressalva de recorrência dos sintomas após o desmame da medicação.

O prognóstico da GEo é bom se a doença começa na infância, com casos até de remissão espontânea, porém, quando a doença se manifesta na idade adulta, torna-se crônica com períodos de atividade e remissão.

Referências bibliográficas

1. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. Brit Medical J. 2006;333(7567):530-4.
2. Prystowsky JB, Pugh CM, Nagle AP. Current problems in surgery. Appendicitis. Curr Probl Surg. 2005;42(10):688-742.
3. Verdugo R, Olave E. Anatomic and biometric features of the vermiform appendix in Chilean children operated by acute appendicitis. Int J Morphol. 2010; 28(2):615-22.
4. Buschard K, Kjaeldgaard A. Investigation and analysis of the position, fixation, length and embryology of the vermiform appendix. Acta Chir Scan. 1973;139(3):293-8.
5. Arnbjornsson E, Bengmark S. Obstruction of the appendix lumen in relation to pathogenesis of acute appendicitis. Acta Chir Scan. 1983;149(8):789-91.
6. Sakorafas GH, Mastoraki A, Lappas C, Sampanis D, Danias N, Smyrniotis V. Conservative treatment of acute appendicitis: heresy or an effective and acceptable alternative to surgery? Euro J Gastroenterol Hepatol. 2011;23(2):121-7.
7. Wray CJ, Kao LS, Millas SG, Tsao K, Ko TC. Acute appendicitis: controversies in diagnosis and management. Curr Probl Surg. 2013;50:54-86.
8. Park JS, Jeong JH, Lee JI, Lee JH, Park JK, Moon HJ. Accuracies of diagnostic methods for acute appendicitis. Am Surg. 2013;79:101-3.
9. Coleman C, Thompson JE Jr, Bennion RS, Schmit PJ. White blood count is a poor predictor of severity of disease in the diagnosis of appendicitis. Am Surgeon. 1998;64(10):983-5.
10. Sack U, Biereder B, Elouahidi T, Bauer K, Keller T, Tröbs RB. Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. BMC Surgery. 2006;28;6:15.
11. Lee S, Ho HS. Ultrassonography and computed tomography in suspected acute appendicitis. Semin Ultrassound CT MR. 2003;24(2):69-73.
12. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA. Sensitivity and specificity of the individual CT signs of appendicitis: experience with 200 helical appendiceal CT examinations. J Comp Assist Tomogr. 1997;21(6):686-92.
13. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, Babyn PS, Dick PT. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A met-analysis. Radiology. 2006;241:83-94.
14. Fagenhol PJ, de Moya MA. Acute inflammatory surgical diseases. Surg Clin North Am. 2014;94(1):1-30.
15. Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. BMC Med. 2011;9:139.
16. Hirano ES, Pereira BMT, Bustorff-Silva JM, Rizoli S, Nascimento Jr B, Fraga GP. Not complicated acute appendicitis in adults: clinical or surgical treatment? Rev Col Bras Cir. 2012;39(2):150-64.
17. Sauerland S, Walgenbach M, Habermalz B, Seiler CM, Miserez M. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD001546.
18. Enochsson L, Hellberg A, Rudberg C, Fenyö G, Gudbjartson T, Kullman E, Ringqvist I, et al. Laparoscopic vs open appendectomy in overweight patients. Surg Endosc. 2001;15(4):387-92.
19. Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP. Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population based analysis. JAMA. 2001;286(14):1748-53.
20. Wang Y, Reen DJ, Puri P. Is a histological normal appendix following emergency appendicectomy always normal? Lancet. 1996;347:1076-9.
21. Antimicrobial proprophylaxis for surgery. Treatment guidelines from the Medical Letter. 2009;7(82):47-52.
22. Tursi A. Efficacy, safety, and applicability of outpatient treatment for diverticulitis. Drug Healthc Patient Saf. 2014;6:29-36.
23. Ambrosetti P. Value of CT for acute left-colonic diverticulitis: the surgeon's view. Dig Dis. 2012;30(1):51-5.
24. Klarenbeek BR, de Korte N, van der Peet DL, Cuesta MA. Review of current classifications for diverticular disease and a translation into clinical practice. Int J Colorectal Dis. 2012;27(2):207-14.
25. Pisanu A, Vacca V, Reccia I, Podda M, Uccheddu A. Acute diverticulitis in the young: the same disease in a different patient. Gastroenterol Res Pract. 2013; 2013:867961.
26. Santin BJ, Prasad V, Caniano DA. Colonic diverticulitis in adolescents: an index case and associated syndromes. Pediatric Surg Int. 2009;25(10):901-5.
27. Tursi A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease: an update. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(7):1005-17.
28. Touzios JG, Dozois EJ. Diverticulosis and acute diverticulitis. Gastroenterol Clin North Am. 2009;38(3):513-25.
29. Nlü C, Daniels L, Vrouenraets BC, Boermeester MA. A systematic review of high-fibre dietary therapy in diverticular disease. Inter J Colorect Dis. 2012;27(4):419-27.
30. Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, Mazzella G, Roda E, Pistoia F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. WJG. 2007;13(2):264-9.
31. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Pilotto A, Curlo M, Comparato G, et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. J Clin Gastroenterol. 2010;44(2):113-9.
32. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43(2):317-27.
33. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. Therap adv Gastroenterol. 2011;4(5):301-9.
34. Jawairia M, Shahzad G, Mustacchia P. Eosinophilic gastrointestinal diseases: review and update. ISRN gastroenterol. 2012;2012:463689.
35. Alfadda AA, Shaffer EA, Urbanski SJ, Storr MA. Eosinophilic colitis is a sporadic self-limited disease of middle-aged people: a population-based study. Colorectal Dis. 2014;16(2):123-9.
36. Sher ME, Agachan F, Bortul M, et al. Laparoscopic surgery for diverticulitis. Surg Endosc. 1997;11:264-7.
37. Jung H-K, Choung RS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: a population-based study. Am J Gastroenterol. 2010;105(3):652-61.
38. Tursi A. Diverticular disease: a therapeutic overview. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2010;1(1):27-35.
39. Turner D, Wolters VM, Russell RK, Shakhnovich V, Muise AM, Ledder O, et al. Anti-TNF, infliximab, and adalimumab can be effective in eosinophilic bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(5):492-7.
40. Ingle SB, Hinge Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5061-6.
41. Tursi A. Diverticular disease: what is the best long-term treatment? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7(2):77-8.
42. Jeyarajah S, Papagrigoriadis S. Review article: the pathogenesis of diverticular disease – current perspectives on motility and neurotransmitters. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(7):789-800.
43. Kang JY, Firwana B, Green AE, Matthews H, Poullis A, Barnabas A, et al. Uncomplicated diverticular disease is not a common cause of colonic symptoms. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(4):487-94.
44. Segal I, Walker AR, Wadee A. Persistent low prevalence of Western digestive diseases in Africa: confounding aetiological factors. Gut. 2001;48(5):730-2.
45. Andeweg CS, Mulder IM, Felt-Bersma RJ, Verbon A, van der Wilt GJ, van Goor H, Lange JF, et al.; Netherlands Society of Surgery; Working group from Netherlands Societies of Internal Medicine, Gastroenterologists, Radiology, Health echnology Assessment and Dieticians. Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis. Dig Surg. 2013;30(4-6):278-92.
46. Jeon YW, Hong SJ, Kim HJ, Han JP, Kim HK, Ko BM, et al. A hypereosinophilic syndrome presenting as eosinophilic colitis. Clin Endosc. 2012;45(4):444-7.
47. Turner D, Wolters VM, Russell RK, Shakhnovich V, Muise AM, Ledder O, et al. Anti-TNF, infliximab, and adalimumab can be effective in eosinophilic bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(5):492-7.
48. Ingle SB, Hinge Ingle CR. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5061-6.
49. Mediero GG, Núñez M, Pérez S. Strongyloides stercoralis en el sur de Galicia. An Med Interna. 2003;20:477-9.

Alterações Vasculares do Tubo Digestivo

17

José Guilherme Nogueira da Silva
Leonardo Soares da Silva
Fernando Gomes de Barros Costa

SUMÁRIO

Introdução

As lesões vasculares do trato gastrintestinal (TGI) são alterações da arquitetura vascular normal que podem afetar os sistemas arterial, venoso, capilar e raramente o linfático. Muitas dessas anormalidades são congênitas, mas também podem se desenvolver após o nascimento. Sua prevalência tem sido estimada em torno de 1:14.000 indivíduos[1]. As lesões vasculares são responsáveis por 35% das hemorragias digestivas baixas e apenas por 2 a 5% de todos os episódios de sangramentos do TGI alto[1,2].

Quadro 1. Lesões vasculares do trato gastrintestinal

Ectasias vasculares	Angiectasias
	Ectasia vascular do antro gástrico
	Telangiectasia hereditária hemorrágica
	Telangiectasias associadas a doenças multissistêmicas
	Ectasias vasculares induzidas por radiação
Tumores vasculares	Hemangiomas
	Síndromes de múltiplos hemangiomas
	Tumores malignos vasculares
Miscelânea	Lesão de Dieulafoy
	Flebectasias

Quadro 2. Distribuição das anormalidades vasculares no tubo digestivo

Local	Lesão
Orofaringe	Telangiectasia hereditária hemorrágica
Estômago	Lesão de Dieulafoy Ectasia vascular do antro gástrico Angiectasia Flebectasia
Intestino delgado	Hemangioma Ectasia vascular Flebectasia Angiectasia
Intestino grosso	Angiodisplasia Hemangioma Angiectasia

Classificação

Não há uma classificação universalmente aceita. As lesões vasculares podem ser divididas de acordo com sua etiologia ou com a distribuição pelo TGI (Quadros 1 e 2)[3].

Os termos angiodisplasia, angiectasia e ectasia vascular são tidos como sinônimos, todavia há alguns autores que propõem o uso do termo angiectasia como genérico, reservando angiodisplasia apenas para lesões colônicas. A malformação arteriovenosa (MAV) é empregada como sinônimo de angiectasia, mas não o é porque existe diferença histopatológica, a saber: angiectasia consiste em veias finas, tortuosas, sem camada elástica interna; já a MAV tem vasos aberrantes, com paredes espessas e hipertróficas que abruptamente variam na espessura, sem leito capilar conectando à veia e à artéria. Por sua vez, a lesão de Dieulafoy é uma artéria de calibre anormal que protrai da submucosa. Em resumo, a angiectasia é lesão

venocapilar, a MAV é lesão arteriovenosa sem leito capilar e a lesão de Dieulafoy é arterial.

Outro termo usado e confundido com frequência é a telangiectasia, anatomicamente semelhante à angiectasia, mas seu uso fica mais restrito a doenças congênitas e sistêmicas[4].

Ectasias vasculares

Angiectasias

A angioectasia é a anormalidade vascular mais comum do TGI e a principal causa de sangramento intestinal crônico e recorrente em paciente com mais de 60 anos de idade. O primeiro relato foi realizado por Margulis et al., em 1960, em paciente com sangramento oculto, e o diagnóstico foi feito por arteriografia mesentérica intraoperatória[5].

Cerca de 40 a 60% dos pacientes tem mais de uma angiectasia, as quais geralmente se localizam na mesma porção do TGI. Entretanto, 20% dos pacientes têm lesões sincrônicas no TGI[6].

Dados epidemiológicos

A verdadeira prevalência da angiectasia não é conhecida. Como a maioria dos pacientes é assintomática, o diagnóstico ocorre durante exame endoscópico de rotina ou na investigação de episódio de sangramento digestivo. Ela tem sido encontrada em aproximadamente 2,9% de pessoas sem história de hemorragia e varia entre 2,6 e 6,2% em indivíduos que apresentaram sangue oculto positivo ou sangramento digestivo[7]. Na revisão dos casos de hemorragia digestiva baixa aparente atendidos no Centro Diagnóstico de Gastroenterologia do HCFMUSP entre o período de 2006 e 2011, a prevalência de angioectasias foi de 5,2%. Já os pacientes submetidos à enteroscopia com duplo balão, no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP, apresentaram angioectasias com prevalência de 13,5%[8]. As lesões gástricas e duodenais ocasionalmente são relatadas na literatura e ocorrem a partir da terceira década de vida[3]. O cólon é o principal sítio de ocorrência das angiectasias, acometendo principalmente idosos, a partir da sexta década, não havendo diferença entre os gêneros[5].

Etiologia e fisiopatologia

A patogênese não é totalmente esclarecida. Quatro teorias são propostas:

1. Obstrução das veias da submucosa, no ponto de penetração na camada muscular dos cólons, principalmente no cólon direito. Os episódios transitórios de elevação da pressão intraluminal durante a contração e a distensão muscular, repetidos durante décadas, levam à dilatação e à tortuosidade das veias da submucosa, que se transmitem às vênulas e aos capilares da mucosa. Finalmente, ocorrem a dilatação dos anéis capilares e a perda da competência dos esfíncteres, levando à formação de fístulas arteriovenosas[5,7].

2. Complicação local secundária à isquemia da mucosa, que ocorre durante episódios de constipação intestinal ou durante o esforço da defecação[5,7].

3. Associação com doenças cardíaca, vascular ou pulmonar levando à isquemia da mucosa, principalmente por hipóxia[5,7].

4. Origem congênita, que poderia explicar o aparecimento em pacientes jovens ou quando associados às doenças congênitas[7].

Quadro clínico

As angiectasias podem ser clinicamente silenciosas, mas em 85 a 90% dos casos manifestam-se como sangramento subagudo ou crônico[7]. Nessas situações, o sangramento é menos dramático do que a hemorragia arterial de divertículos. Em cerca 50% dos pacientes o sangramento cessa após um quadro agudo, mas em 25% deles o sangramento é recorrente, apesar do tratamento endoscópico eficaz. Entre 16 e 64% dos pacientes apresentarão sangramento obscuro com anemia ferropriva ou necessidade de transfusão sanguínea no acompanhamento entre 1 e 3 anos, sendo que o paciente que recebeu transfusão sanguínea antes do tratamento endoscópico será o que terá maior chance de ressangrar[6].

As apresentações clínicas dependem da distribuição das lesões no tubo digestivo. No estômago e duodeno têm sido incriminadas como causa de perda sanguínea em torno de 4 a 7% dos pacientes. As angiectasias são encontradas acidentalmente em 50% dos casos, sendo a maior parte delas mais do que uma lesão vascular (40 a 60%). A maioria está no intestino grosso, principalmente no cólon direito (válvula ileocecal, ceco, cólon ascendente e ângulo hepático), sendo responsáveis por 20 a 30% das causas de hemorragia digestiva baixa (Figura 1). Vale lembrar que em cerca de 20% dos casos existiram lesões concomitantes em diferentes partes do TGI[6].

As principais manifestações clínicas são melena e o sangramento oculto com anemia ferropriva, mas pode ocorrer também hematêmese e enterorragia. Podem ser

Figura 1. Colonoscopia. Angiectasia em mucosa colônica com sangramento ativo.

encontradas no intestino delgado e devem ser lembradas quando o paciente apresenta endoscopia e colonoscopia sem alterações[6-10].

Classificação

Há duas maneiras de classificar a angiectasia com base nos achados endoscópicos:

Clube europeu de endoscopia (Quadro 3) e a de Yano-Yamamoto (Quadro 4)[4,11].

Condições clínicas associadas a angiectasias

- Doença renal crônica: a angiectasia é a segunda causa de sangramento em pacientes com insuficiência renal crônica, representando 20 a 30% dos casos. Acredita-se que essas lesões não sejam mais comuns nesses pacientes e sim mais diagnosticadas, em decorrência do sangramento gerado pela disfunção plaquetária relacionada à uremia[9].
- Doença de Von Willebrand: a associação de angiectasia e a doença de Von Willebrand tem sido relatada na literatura, mas da mesma maneira que ocorre nos nefropatas crônicos, acha-se mais por conta do sangramento gerado pela coagulopatia de base[9].
- Estenose aórtica: aproximadamente 50% dos pacientes com sangramento por angiectasia têm evidências de doenças cardíacas, sendo que 25% apresentam algum grau de valvopatia aórtica. A associação foi descrita pela primeira vez em 1956 e passou ser conhecida como síndrome Heyde[5,6,9]. Duas possíveis teorias são aceitas. Em uma delas, os pacientes com estenose aórtica poderiam adquirir a doença de Von Willebrand pela quebra dos multímetros do fator Von Willebrand durante a passagem turbulenta pela lesão valvar. Na outra hipótese, resultaria da necrose isquêmica da mucosa colônica provocada pelo baixo débito cardíaco. A favor dessa associação há o fato de que o sangramento cessa após colocação de prótese valvar aórtica[6,9].

Diagnóstico/exames complementares

O diagnóstico das angiectasias é realizado por exames complementares durante investigação de hemorragia digestiva, anemia ferropriva ou sangue oculto positivo nas fezes. Em grande parte dos casos, ela é um achado durante a realização de endoscopia digestiva por outros motivos.

Exame endoscópico

É o procedimento diagnóstico de primeira escolha durante o sangramento ativo das angiectasias[6]. São encontradas lesões isoladas, únicas ou múltiplas. Podem ser planas ou em placas levemente elevadas ou uma mancha vascular de cor vermelha rutilante, constituída por finos vasos entrelaçados, de dimensões variáveis, de 2 a 30 mm. Possuem formas irregulares, redondas, ovaladas ou estreladas, são nitidamente circunscritas e podem ter margens nítidas ou na forma de samambaia. Por vezes, revela um contorno com halo de mucosa pálida[10] (Figura 2). A aparência da lesão vascular depende da pressão, do volume sanguíneo e do estado de hidratação, podendo não estar evidente em paciente com instabilidade hemodinâmica durante o episódio do sangramento digestivo[9]. Os opioides e a própria insuflação do ar provocam diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa colônica, dificultando a visualização[4]. Por isso, pode-se tentar o uso de naltrexona, antagonista opioide, para aumentar a detecção de angiectasias em pacientes com sangramento do TGI obscuro. Contudo, a reversão de opiodes durante o exame, além de torná-lo desconfortável para o paciente, pode precipitar abstinência nos que usam opioides cronicamente[12].

Angiografia

É o método padrão-ouro usado para determinar o sítio e a natureza do sangramento ativo. Consiste em uma injeção de contraste no sistema arterial da mesentérica superior e/ou inferior e suas tributárias, preenchendo de contraste as possíveis alterações estruturais ou lesões vas-

Quadro 3. Classificação do Clube Europeu de Endoscopia[8]

Localização	Gástrica	Duodenal	Jejunal	Ileal	Colônica
Tamanho	Mínima (< 2 mm)	Intermediária (2 a 5 mm)	Grande (> 5 mm)		
Número de lesões	Única	Múltiplas (2 a 10 lesões)	Difusa (> 10 lesões)		

Quadro 4. Classificação endoscópica de Yano-Yamamoto[11]

	Descrição endoscópica	Classificação	Tratamento
1a	Eritema puntiforme, < 1 mm, com ou sem sangramento em porejamento	Angiectasias	Se for indicado, utilizar cauterização (plasma de argônio ou *heat probe*)
1b	Eritema em placa, > 1 mm, com ou sem sangramento em porejamento		
2a	Lesão puntiforme, < 1 mm, com sangramento pulsátil	Dieulafoy	Se for indicado, utilizar hemoclipe
2b	Protrusão vermelha pulsátil, sem dilatação venosa ao redor		
3	Protrusão vermelha pulsátil, com dilatação venosa ao redor	Má formação arteriovenosa	Se for indicado, utilizar hemoclipe
4	Outras lesões não classificadas		

Figura 2. Colonoscopia. Presença de angiectasia em mucosa colônica.

culares[8]. Os sinais angiográficos encontrados nas angiectasias são veias tortuosas e dilatadas, densamente opacificadas e um tufo vascular que se esvazia lentamente[4]. A desvantagem da técnica é a necessidade de ser realizada na vigência de sangramento ativo, com débito acima de 0,5 mL por minuto[8].

Enteroscopia e cápsula endoscópica

Estas duas técnicas ajudam no diagnóstico de alterações vasculares no intestino delgado, particularmente em pacientes que apresentam sangramento intestinal não identificado por outras técnicas, como endoscopia e colonoscopia[4]. A cápsula endoscópica é útil para avaliar a origem do sangramento e definir por qual via (anterógrada ou retrógrada) será realizada a enteroscopia, a qual tratará definitivamente a lesão. A enteroscopia intraoperatória fica reservada para casos selecionados, quando os demais métodos falharam em encontrar o ponto de sangramento, o qual causa efeitos clínicos significativos no paciente[2].

Cintilografia nuclear

É um exame realizado pela injeção endovenosa de hemácias marcadas com tecnécio 99m. Pode detectar perda sanguínea de até 0,1 mL por minuto. Tem a vantagem de ser capaz de diagnosticar a perda sanguínea até 24 horas após a injeção do contraste, é fácil de ser realizada, não necessita de preparo e tem sensibilidade elevada. Está indicada, usualmente, em casos de hemorragia digestiva de origem obscura, para localizar o segmento intestinal sangrante. Sua maior limitação é não conseguir localizar com boa acurácia a lesão, o que ocorre em 25% dos casos[2,8].

Tomografia

A angiografia por tomografia computadorizada helicoidal detecta sangramentos com fluxo de 0,3 mL por minuto, o que lhe confere uma sensibilidade de 89% e especificidade de 85% para identificar o sangramento agudo do TGI. Sua deficiência está no fato de não realizar procedimento para controle do sangramento[2].

Tratamento

O tratamento das angiectasias encontradas acidentalmente durante o exame endoscópico não está indicado, mantendo-se a conduta conservadora. Já indivíduos com lesão apresentando sangramento ativo ou com história clínica de sangramento obscuro do TGI devem ser tratados. As opções de tratamento são endoscópico, medicamentoso, radiointervencionista e cirúrgico[2,3,6].

Terapêutica endoscópica

Metanálise recente mostrou que a terapia endoscópica é efetiva como manejo inicial, apresentando recorrência do sangramento em 34% dos pacientes. Vale ressaltar que os trabalhos têm amostra pequena, acompanhamento dos pacientes por curto período (em torno de 12 meses) e não levaram em conta alguns fatores de risco que estão associados à maior recorrência do sangramento (doenças cardiovasculares e renais)[6].

Os agentes utilizados habitualmente na prática endoscópica são:

- Agentes químicos: o vasoconstritor mais utilizado é a solução de adrenalina com glicose a 50% ou água destilada, aplicada através de um cateter injetor em toda circunferência da lesão vascular, em múltiplos pontos. Obtém hemostasia pela compressão (efeito mecânico) e pela ação vasoconstritora (efeito químico)[8]. Outras possibilidades, bem menos utilizadas, são as soluções esclerosantes, como álcool absoluto e oleato etanolamina[8,11] (Figura 3).
- Agentes físicos: o termocautério (*heat probe*) é seguro e eficaz, obtendo uma hemostasia primária em cerca de 97% dos casos[8,12]. A coagulação por plasma de argônio é o método de eleição atual para controle das angiectasias, pois é seguro, quando aplicado da maneira correta, e eficaz, apresentando recorrência de sangramento em torno de 34%[6].
- Agentes mecânicos: aplicação de hemoclipes e da ligadura elástica são os principais métodos de hemostasia mecânica. Os hemoclipes estão indicados para o tratamento da MAV e lesão de Dieulafoy (Figura 4). As MAV também podem ser tratadas com ligadura elástica[2,6].
- Tratamento medicamentoso: para aqueles pacientes que apresentam lesões vasculares difusas ou ainda que falharam ao controle endoscópico fica indicado o tratamento medicamentoso concomitante ao endoscópico[2,3,6]. Basicamente, há dois tipos de agentes eficazes que podem ser utilizados: análogos da somatostatina e antiangiogênicos.

Os análogos de somatostatina atuam na diminuição do sangramento da seguinte maneira: inibição da angiogênese, vasoconstrição do sistema esplâncnico pela inibição dos peptídeos vasodilatadores, melhora da agregação plaquetária e inibição da gastrina, pepsina e secreção ácida. Não há dose-padrão, já que os trabalhos usaram-no em diferentes posologias: octreotida 50 mcg, 12/12 horas,

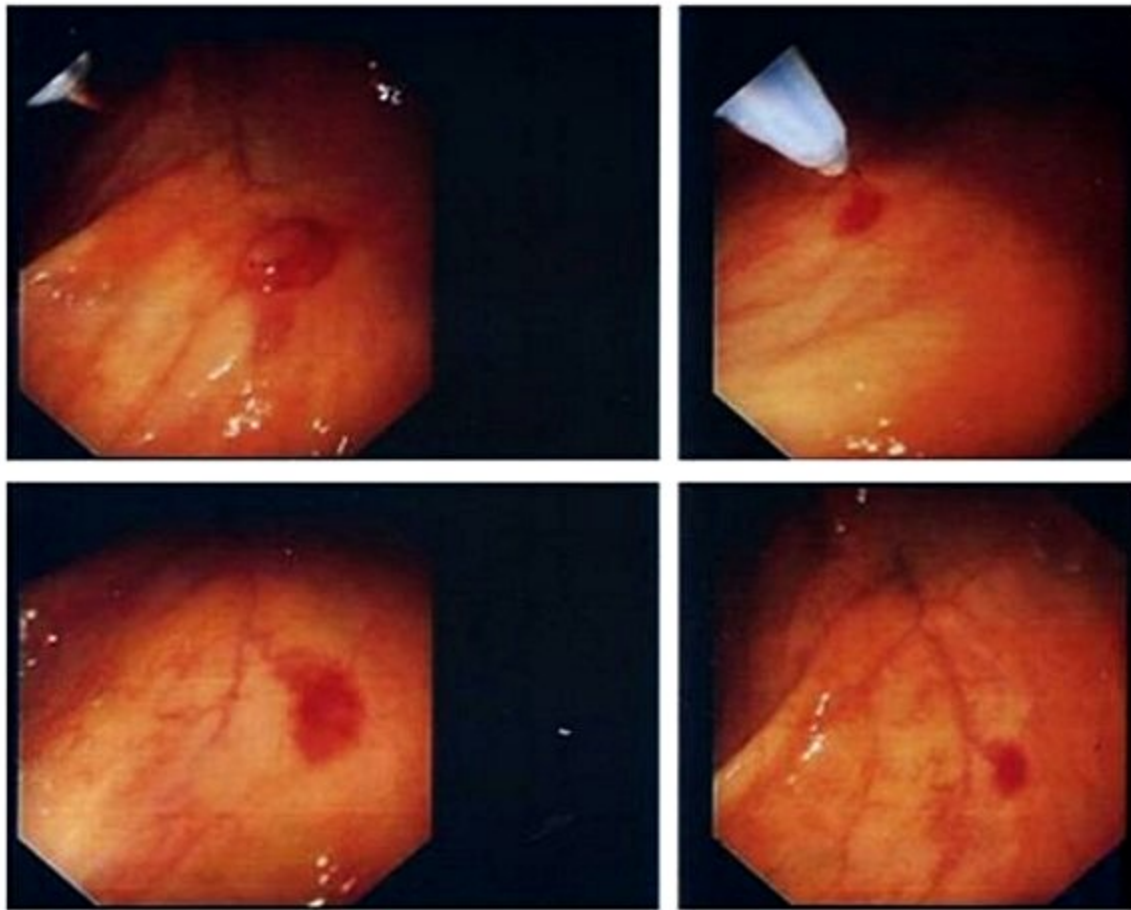



Figura 3. Endoscopia digestiva alta. Estômago: presença de angiectasia com sangramento ativo, tratada por injeção de solução esclerosante.

Figura 4. Endoscopia digestiva alta. Estômago: presença de angiectasia com sinais de sangramento recente. Tratada com ligadura elástica.

subcutâneo, até 20 mg, uma vez ao mês, intramuscular. Nos pacientes ambulatoriais acompanhados pela gastroenterologia do HCFMUSP, após avaliação cardiológica, utiliza-se octreotide 20 mg, intramuscular, uma vez ao mês, para comodidade do paciente e sua adesão ao tratamento. E os resultados com essa terapia mostraram um efeito significativo do controle do sangramento (*odds ratio* 14) e diminuição do número de transfusões sanguíneas[2,6].

Os antiangiogênicos bloqueiam a expressão do VEGF, fator de crescimento do endotélio vascular, cujo acúmulo é responsável pelo desenvolvimento das angiectasias. A talidomida na dose de 100 mg ao dia, via oral, foi testada em dois estudos mostrando bom controle do sangramento e diminuição da transfusão sanguínea. Contudo, cerca de 70% dos pacientes têm efeitos colaterais como fadiga, sonolência e parestesias[2,6]. Soma-se a isso o fato de ser difícil de prescrevê-la no Brasil, pois é necessário inscrição do médico prescritor na secretaria da saúde.

- Angiografia seletiva: é o exame diagnóstico que pode ser usado como método terapêutico, possibilitando a administração de drogas vasopressoras no território sangrante, controlando a hemorragia e permitindo que o paciente seja submetido a tratamento de modo eletivo[2,3].
- Tratamento cirúrgico: se a causa ou a sede do sangramento não foi determinada pelos métodos propedêuticos menos invasivos (em torno 10% dos casos) ou se o sangramento for de intensidade moderada a grave e ainda não tenha cessado espontaneamente ou com qualquer dos procedimentos terapêuticos anteriores, há indicação de intervenção cirúrgica. No caso específico da síndrome de Heyde, o tratamento é a troca valvar aórtica, o que lhe confere baixa taxa de recorrência do sangramento: 20%[2,6].

Ectasia vascular do antro gástrico

A ectasia vascular do antro gástrico, também conhecida como GAVE (*gastric antral vascular ectasia*) é uma entidade pouco usual, mas de interesse clínico como causa de hemorragia digestiva alta. Essa afecção foi descrita

pela primeira vez, em 1953, por Ryder et al., em um espécime de gastrectomia de uma mulher idosa, que apresentava gastrite atrófica erosiva e marcas de ectasias vasculares[13,14]. Mas foi somente em 1984 que Jabbari et al. usaram o termo *watermelon* (melancia), que ainda é empregado atualmente, por causa do aspecto endoscópico do estômago, em casca de melancia[14,15]. Por definição, é uma lesão vascular no antro gástrico que consiste de vasos venosos dilatados, superficiais, convergindo para o piloro, com distribuição radiada e presença de manchas vermelhas bem definidas[9,14,16].

Dados epidemiológicos

Esta ectasia vascular é afecção mais comum em mulheres, na proporção de 3:1 em relação aos homens. Os pacientes apresentam idade média em torno de 70 anos e raramente abaixo da quinta década. Pode estar associada a condições clínicas graves, desordens do tecido conectivo e com a cirrose hepática[4,16] (Quadro 5).

Etiologia e fisiopatologia

A etiologia ainda é desconhecida, mas algumas hipóteses foram levantadas na literatura. Poderia estar relacionada à resposta anormal do antro à tensão mecânica, a hipergastrinemia, pela associação aparente com anemia perniciosa, ou à resposta a outros hormônios vasoativos, como polipeptídio intestinal ou ao 5-hidroxitriptamina[3,14].

Quadro clínico

A maioria do pacientes apresenta anemia por deficiência de ferro por perda sanguínea oculta e crônica. Alguns autores relatam que 60 a 70% dos pacientes são politransfundidos, mesmo em uso de suplementos de ferro e apresentam pesquisa de sangue oculto positivo durante exames de rotina ou pesquisa preventiva de tumores. Ocasionalmente, podem apresentar melena ou hematêmese[13,14].

Diagnóstico/exames complementares

Exame endoscópico: a afecção é vista à endoscopia digestiva alta, apresentando três padrões característicos:

1) Estrias em melancia (*watermelon*) é o primeiro padrão clássico descrito da doença (Figura 5).

2) Favo de mel (*honeycombs*) caracterizado por inúmeras angiectasias coalescentes, acometendo difusamente o antro.

Quadro 5. Afecções associadas à ectasia vascular do antro gástrico

Esclerose sistêmica e síndrome de CREST
Cirrose biliar primária
Insuficiência renal crônica
Gastrite atrófica
Diabetes melito
Doença de Addison
Febre familiar do Mediterrâneo
Ectasia vascular retal
Transplante de medula
Hipotireoidismo

Figura 5. Endoscopia digestiva alta. Ectasia vascular do antro gástrico – *watermelon stomach.*

3) Cogumelo (*mushroom*) é o menos comum, caracterizado por um tufo de vasos ectasiados e bem delimitados[14,17].

A anormalidade vascular pode ser encontrada também na cárdia em até 30% dos casos. Atrofia das pregas do corpo e fundo gástrico é uma associação comum, chegando a 100% dos casos, segundo alguns autores[17].

Tratamento

- Terapia hormonal: há relatos de benefícios com uso combinado de progesterona e estrogênio[3] no controle do sangramento da afecção vascular em alguns casos relatados ou em pequenos ensaios. O tratamento pode tornar-se uma alternativa à terapêutica endoscópica, principalmente em lesões extensas[9,13].
- Octreotídeo: é um análogo da somatostatina que inibe o efeito da angiogênese, com redução da pressão portal. Seu uso tem mostrado resultados em pacientes com associação com cirrose hepática. Mais estudos são necessários para indicação precisa nos pacientes com ectasia vascular[13].
- Ácido tranexâmico: é um antifibrinolítico que foi usado em alguns casos de ectasia vascular, podendo ser utilizado em pacientes refratários ao tratamento usual. Entretanto, há que se pesar os riscos descritos, como retinopatia, estase venosa central, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar[9,13].
- Tratamento endoscópico: atualmente é a terapia de primeira linha para o tratamento de paciente com afecções vasculares no tubo digestivo[9]. Entre os métodos mais utilizados podem-se citar eletrocoagulação, *heater probe*, *laser*, plasma de argônio e a ligadura elástica[13,14,18].
- Tratamento cirúrgico: o tratamento cirúrgico, como a ressecção antral, é a terapia mais efetiva no controle do sangramento abundante das ectasias vasculares. No entanto, a maioria dos pacientes não apresenta condições clínicas para a intervenção, o que mantém o tratamento endoscópico como a primeira escolha[17].

Telangiectasia hemorrágica hereditária

A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é uma displasia fibrovascular, de caráter autossômico dominante, associada a telangiectasias cutâneas e de mucosas, bem como *shunts* arteriovenosos, que podem cursar com sangramento gastrintestinal recorrente[1,4]. Foi reportada pela primeira vez em 1864, por Sutton et al. Rendu et al. foram os primeiros a associar a telangiectasia com as epistaxes hereditárias e, em 1886, descreveram-na como uma entidade específica. Contribuições subsequentes para o conhecimento da doença foram feitas por Osler et al., em 1901, e por Weber et al., em 1907, o que levou à designação de doença de Rendu-Osler-Weber[14,18]. Em 1909, Hanes et al. apresentaram o termo telangiectasia hemorrágica hereditária, que é usado hoje, por descrever as três característica da doença[18].

Dados epidemiológicos

A THH apresenta ampla distribuição geográfica e entre diversos grupos raciais e étnicos. Sua prevalência tem sido reportada com sendo de 1:2.351 em populações no interior da França, 1:5.155 na Ilha de Leward, 1:16.500 em Vermont, e 1:39.216 no norte da Inglaterra[18]. No Brasil, a distribuição é desconhecida. Os dois sexos são afetados de modo semelhante, e com capacidade de transmitir a doença aos descendentes[14]. A ocorrência familiar da doença tem sido reportada em torno de 80% dos casos[4].

Etiologia e fisiopatologia

Doença de caráter autossômico dominante. A linhagem genética tem sido estabelecida nos cromossomos 9q33-q34 em algumas famílias e no cromossomo 12q em outras. Esses cromossomos codificam as proteínas transmembrana das células endoteliais, a endoglina (ENG) e a activina *receptor-like kinase* 1 (ALK1)[19]. Em 1% dos casos, há sobreposição de polipose juvenil e THH, cuja mutação se dá no MADH4[20]. Essas proteínas são parte do fator angiogênico, o TGF-beta (fator de crescimento beta)[4], que modula processos celulares endoteliais, incluindo migração, proliferação, adesão e a organização da matriz extracelular. As mutações provocam displasia vascular em arteríolas, capilares e vênulas, levando à dilatação e à formação de fístulas arteriovenosas[14,18,20].

Quadro clínico

As manifestações clínicas, geralmente, não estão presentes no nascimento, mas se desenvolvem com o tempo[9]. As telangiectasias podem acometer orofaringe, nasofaringe, todo tubo digestivo, pulmão, fígado e cérebro com formações arteriovenosas e *shunts* de alto débito[3]. A epistaxe é usualmente o primeiro sinal da doença na infância e as manifestações pulmonares ocorrem na puberdade. As lesões mucocutâneas e do TGI desenvolvem-se progressivamente. A hemorragia digestiva é manifestação tardia e ocorre em um terço dos pacientes, geralmente a partir da quarta década de vida, e pode desencadear anemia grave e transfusões sanguíneas de repetição[9]. O comprometimento sistêmico predispõe a hipóxia crônica, embolização sistêmica, abscessos cerebrais e insuficiência cardíaca de alto débito[3,20].

Diagnóstico/exames complementares

O diagnóstico definitivo é estabelecido pela presença de pelo menos três das características seguintes (Critérios diagnósticos de Curaçao), não havendo necessidade de testes genéticos[20]:

- Epistaxes espontâneas e recorrentes.
- Telangiectasias mucocutâneas múltiplas.
- Envolvimento visceral (trato gastrintestinal, pulmonar, cerebral ou MAV hepática), comprovado por exame endoscópico ou outros métodos de imagem.
- Parente de primeiro grau com THH.

Após o diagnóstico faz-se necessário o rastreio de MAV pulmonares, hepáticas e cerebrais, caso não tenha sido realizado anteriormente.

Tratamento

- Farmacoterapia: a hormonioterapia (tamoxifeno 20 mg ao dia) tem sido descrita em vários relatos da literatura, mostrando-se efetiva na prevenção ou na redução do sangramento nas lesões da nasofaringe. Consequentemente, alguns estudos sugerem seu uso com sucesso nas lesões gastrointestinais[3]. Inibidores da angiogênese (bevacizumabe), apesar de não haver estudos controlados por placebo, apresentam excelentes resultados, reduzindo os episódios de sangramento, o débito cardíaco e o tamanho do fígado. O sirolimo foi usado em alguns relatos de casos, com resultados promissores, mas necessitando de maiores estudos para indicar sua utilização na prática clínica[20].
- Terapia endoscópica: a endoscopia é a maneira mais efetiva de tratamento para a interrupção da hemorragia digestiva ativa. A multiplicidade de lesões leva a recorrências frequentes. Os métodos utilizados são escleroterapia, infiltração de vasoconstritores, coagulação mono ou bipolar, *heater probe*, *laser* e o hemoclipes[9].
- Terapia cirúrgica: a recorrência frequente também é fator importante no sucesso limitado da intervenção cirúrgica. No entanto, pode ser efetiva no controle hemorrágico durante emergências ou quando não houver resposta aos tratamentos clínico ou endoscópico[18].

Síndromes telangiectásicas

Outras patologias podem estar associadas às telangiectasias do tubo gastrintestinal, como ocorre na síndrome de Turner, esclerose sistêmica limitada (CREST) ou na esclerose progressiva sistêmica.

Tumores vasculares

Hemangioma

Os hemangiomas são tumores extremamente comuns, especialmente na infância. Parecem representar um tipo de anomalia do desenvolvimento, entretanto a maioria não

é aparente ao nascimento. Apresentam-se sob diversas formas, entretanto, existem dois tipos mais frequentes.

Os hemangiomas capilares manifestam-se por manchas vermelho-vinhosas. Microscopicamente, observam-se grupamentos de capilares dilatados, separados por delicadas traves de tecido conjuntivo na derme.

Os hemangiomas cavernosos podem ocorrer na pele, nas mucosas e em órgãos, inclusive no cérebro. À microscopia observa-se uma massa bem delimitada, constituída por espaços vasculares cavernosos amplos, separados por tecido conjuntivo escasso[21].

Dados epidemiológicos

Os hemangiomas são raros no tubo digestivo, representando somente 5 a 10% das neoplasias benignas. No estômago, duodeno e intestino delgado são lesões ainda mais raras. No cólon, é a segunda lesão vascular mais comum[2,9]. Usualmente estão presentes em ambos os sexos, a partir da terceira década de vida. A predisposição hereditária não é observada, mas alguns casos familiares são reportados[2].

Etiologia e fisiopatologia

Apesar de a fisiopatogenia não ser bem conhecida, considera-se atualmente que os hemangiomas são o resultado de um desequilíbrio na angiogênese que permite a proliferação descontrolada de elementos vasculares. Um erro no desenvolvimento fetal no primeiro trimestre da gravidez ou uma alteração gênica são algumas das teorias aventadas para explicar esse desequilíbrio da angiogênese[21].

Quadro clínico

O sangramento por hemangiomas normalmente é oculto, levando à anemia ou, em alguns casos, à melena. A hematoquezia ou enterorragia são incomuns, exceto nos hemangiomas cavernosos do reto, que provocam sangramentos maciços e instabilização hemodinâmica[9]. Outras manifestações podem incluir dor abdominal, intussuscepção e sintomas obstrutivos, dependendo da localização ou do tamanho da lesão vascular[2].

Diagnóstico/exames complementares

- Estudo com contraste radiológico: o estudo contrastado do tubo digestivo alto pode ajudar no diagnóstico, particularmente no intestino delgado, mas vem caindo em desuso por causa dos novos métodos endoscópico, como a enteroscopia de duplo balão e a cápsula endoscópica[3].
- Exame endoscópico: a endoscopia ou a colonoscopia são as melhores técnicas para avaliação dos hemangiomas. São lesões únicas ou múltiplas, que aparecem como dilatações ou tufos de vasos pequenos na parede intestinal. Sua forma normalmente é irregular, com dimensões variadas, coloração avermelhada ou violácea[10] (Figura 6).
- Outros métodos: podem auxiliar no diagnóstico dos hemangiomas quando o método endoscópico usual não consegue definir a natureza e o sítio da lesão vascular. Pode-se usar como arsenal diagnóstico a angiografia, a tomografia, a ressonância, a enteroscopia e a cápsula endoscópica[9].

Figura 6. Colonoscopia. Cólon: hemangioma.

Tratamento

Pequenos hemangiomas solitários ou em pequeno número podem ser abordados endoscopicamente por métodos de eletrocoagulação, *laser*, escleroterapia, cianoacrilato ou pela técnica de polipectomia eletrocirúrgica[4,9]. Nos hemangiomas grandes ou em lesões múltiplas, pode-se recorrer à ressecção cirúrgica da própria lesão ou do segmento envolvido[4].

Síndromes de múltiplos hemangiomas

- Síndrome do nevo em bolha de borracha azul (*blue rubber bleb nevus syndrome*): é uma afecção rara, multifocal, com malformações venosas cutâneas e do trato gastrintestinal associada à hemorragia digestiva. Acomete particularmente o intestino delgado, levando à anemia ferropriva[22-25].
- Hemangiomatose intestinal difusa: é caracterizada por inúmeros hemangiomas do tipo cavernoso, envolvendo o estômago, o intestino delgado e o cólon. Ocorre principalmente na infância, sendo diagnóstico diferencial nos casos de hemorragia digestiva na criança[4,21].
- Síndrome Kasabach-Merritt: é uma associação entre hemangioma capilar e trombocitopenia. As alterações hematológicas são decorrentes do aprisionamento e da destruição das hemácias e plaquetas na intimidade da massa de células endoteliais que formam o hemangioma[21].
- Síndrome Klippel-Trenaunay-Parkes-Weber: é formada pela tríade hemangioma plano, veias varicosas e hipertrofia do membro comprometido com aumento das partes moles, associado com fístulas arteriovenosas. Ocorre na infância ou no adulto jovem e ocasionalmente compromete o cólon e o reto com hemangiomas intestinais[2].

Tumores malignos vasculares

As neoplasias vasculares malignas são extremamente raras. Podem ser citados angiossarcoma, hemangioendotelioma epitelioide e hemangiopericitoma[2].

Miscelânia

Lesão de Dieulafoy

A lesão de Dieulafoy é uma causa incomum de hemorragia digestiva. Relatada pela primeira vez como aneurisma miliar por Gallord et al., em 1884, e descrita com maiores detalhes pelo cirurgião francês Dieulafoy, como uma ulceração simples, em 1898[20]. A lesão de Dieulafoy manifesta-se com hemorragia digestiva volumosa provocada pela ulceração sobre arteríola calibrosa, localizada na submucosa, que sofre necrose, seguida de ruptura, secundária a episódios de inflamação da mucosa. Localiza-se frequentemente nas porções proximais do estômago, como corpo alto e fundo, embora possa ser encontrada também no esôfago, no duodeno, no cólon e no intestino delgado.

A causa da lesão é desconhecida[26,27]. A verdadeira incidência não está estabelecida, acometendo principalmente homens, em uma proporção 2:1, e com idade em torno da quinta década[26]. Do arsenal endoscópico para erradicação do foco de sangramento arterial pode-se usar a injeção de epinefrina ou esclerosante, eletrocoagulação, hemoclipes, ligadura elástica ou *laser* de fotocoagulação. Dá-se preferência à combinação de métodos: adrenalina e coagulação térmica ou hemoclipe[20] (Figura 7).

Flebectasias

As flebectasias são veias submucosas dilatadas, usualmente com camada endotelial normal. São encontradas acidentalmente durante o exame endoscópico, sendo caracterizadas por múltiplos nódulos vermelho-azulados. As flebectasias são encontradas predominantemente no reto e no esôfago, mas também podem ser observadas no intestino delgado. A maioria dos casos é assintomática, sendo causa incomum de sangramento (Figura 8).

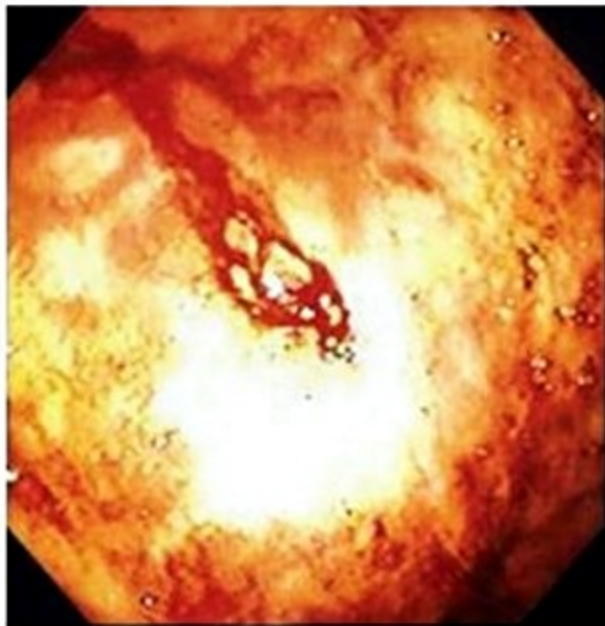



Figura 7. Endoscopia digestiva alta. Estômago. Lesão de Dieulafoy.

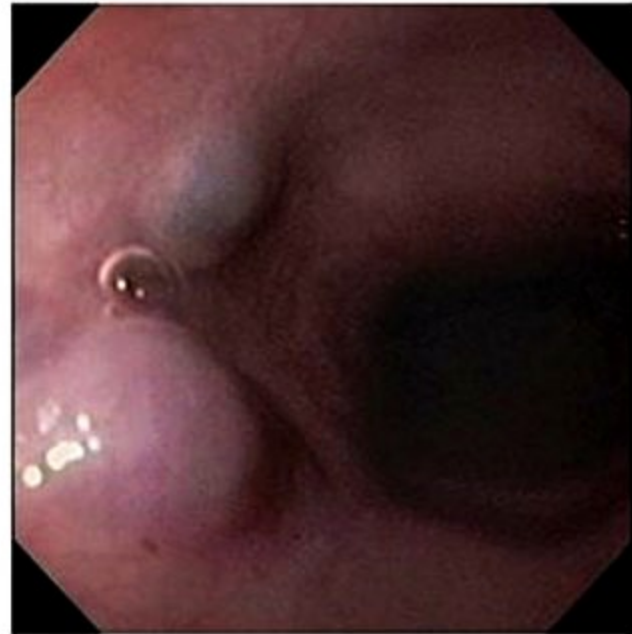



Figura 8. Endoscopia digestiva alta. Esôfago. Flebectasia.

Considerações finais

As alterações vasculares do TGI podem apresentar-se como sangramento digestivo oculto, melena, hematêmese, enterorragia ou hematoquezia. Outras manifestações indiretas seriam sob a forma de anemia, lesões cutâneas e massas intraluminais levando à intussuscepção. No entanto, a maioria dos pacientes permanece assintomática e o diagnóstico é feito durante investigação do tubo digestivo por outros motivos. Podem ter origem genética ou degenerativa. O diagnóstico é baseado nos métodos endoscópicos e angiográficos. Lesões pequenas e localizadas respondem bem ao tratamento local que geralmente é endoscópico, mas lesões extensas e com sangramento grave podem requerer terapêutica cirúrgica.

Referências bibliográficas

1. Van Assche GA, et al. Vascular disorder of the distal gastrointestinal tract. In: Lanschat JJB, Gauma DJ, Tytgat GNJ, editors. Integrated medical and surgical gastroenterology. New York: Thieme New York; 2004. p.315-26.
2. Gunjan D, Sharma V, Rana SS, Bhasin DK. Small bowel bleeding: a comprehensive review. Gastroenterol Rep (Oxf). 2014 May 29. pii: gou025. [Epub ahead of print].
3. Gordon FH, Watkinson A, Hodgson H. Vascular malformations of the gastrointestinal tract. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2001;15:41-59.
4. Yano T, Yamamoto H, Sunada K, Miyata T, Iwamoto M, Hayashi Y, et al. Endoscopic Classification of vascular lesiona of the small intestine. Gastrointest Endosc. 2008;67(1):169-72.
5. Brandt JB. Vascular lesions of the gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 8th ed. Elsevier Saunders; 2006. p.757-77.
6. Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): A systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109:474-83.
7. LJubicic N. Endoscopic detachable mini-loop ligation for treatment of gastroduodenal angiodysplasia: case study of 11 patients with long-term follow-up. Gastrointest Endosc. 2004;59:420-3.
8. Kuga R, Safatle-Ribeiro AV, Ishida RK, Retes F, Uemura RS, Sakai P. Small Bowel Endoscopy Using the Double-Balloon Technique: Four-Year Results in a Tertiary Referral Hospital in Brazil. Dig Dis. 2008;26(4):318-23.
9. Cappell MS. Spatial clustering of simultaneous nonhereditary gastrointestinal angiodysplasia: small but significant correlation between nonhereditary colonic and upper gastrointestinal angiodysplasia. Dig Dis Sci. 1992;37(7):1072-7.

10. Steger AC, Galland RB, Hemingway A, Wood CB, Spencer J. Gastrointestinal haemorrhage from a second source in patients with colonic angiodysplasia. Br J Surg. 1987;74(8):726-7.
11. Schimt A, Van Gossum A. Proposal for an endoscopic classification of digestive angiodysplasia for therapeutic trials: The european club of endoscopy. Gastrointest Endosc. 1998;48(6):659.
12. Brandt LJ, Spinnell MK. Ability of naloxone to enhance the colonoscopic appearance of normal colon vasculature and colon vascular ectasias. Gastrointest Endosc. 1999;49(1):79-83.
13. Fuccio L, Mussetto A, Laterza L, Eusebi LH, Bazzoli F. Diagnosis and management of gastric antral vascular ectasia. World J Gastrointest Endosc. 2013;5(1):6-13.
14. Chaves DM, Sakai P, Oliveira CV, Cheng S, Ishioka S. Watermelon stomoch: clinical aspects and treatment with argon plasma coagulation. Arq Gastroenterol. 2006;43:191-5.
15. Averbach M, Marques OW Jr, Corrêa PA, Cappellanes CA, Hashiba K. Small-bowel angiodysplasia and intestinal bleeding: a diagnostic challenge. Gastrointest Endosc. 2006;64(6):1008-9.
16. Quilici FA, Cordeiro F, Quilici LCM. Hemorragia digestiva baixa. In: Magalhães AF, et al., editors. SOBED. Endoscopia digestiva. Diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.660-70.
17. Paes IB, Carvalho LRLS, Silva MCB. HDA não varicosa. In: Magalhães AF, et al., editors. SOBED. Endoscopia digestiva. Diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.648-59.
18. Sebastian S, Morain CA, Bucley MJM. Review article: current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:157-65.
19. Galvão LPR. Gastropatia hipertensiva portal. In: Magalhães AF, et al., editors. SOBED. Endoscopia digestiva. Diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.294-8.
20. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary Hemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. J Med Gent. 2006;43(2):97-110.
21. Chaves DM. Ectasia vascular do antro gástrico. In: Sakai P, Ishioka S, Maluf Filho F, editors. Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. Estômago e duodeno. 2nd ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p.217-22.
22. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RIJ. Current concepts. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. NEJM. 1995;5:918-24.
23. Andersen JM. Blue rubber bleb nevus syndrome. Curr Trea Options Gastroenterol. 2001;4(5):433-40.
24. Gontijo B, Silva CMR, Pereira LB. Hemangioma of infancy. An Bras Dermatol. 2003;78:651-73.
25. Albuquerque GC, Carvalho CRSC, Oliveira CR, Terra DP, Quinete SS. Telangiectasia hemorrágica hereditária: ácido tranexâmico no tratamento de úlcera plantar. An Bras Dermatol. 2005;80(Suppl 3):373-5.
26. Schmulewitz N, Baillie J. Dieulafoy lesions: a review of 6 years experience at a Tertiary Referral Center. Am J Gastroenterol. 2001;96:1688-94.
27. Fox A, Ravi K, Leeder PC, Britton BJ, Warren BF. Adult small bowel Dieulafoy lesion. Postgrad Med J. 2001;77:783-4.

Doenças Anorretais 18

Ana Luiza Werneck
Luísa Leite Barros

SUMÁRIO

Introdução

Na prática clínica, o médico se depara frequentemente com pacientes que apresentam sintomas relacionados ao cólon, ao reto e ao ânus, como dor abdominal ou anorretal, prurido, sangramento anal e alteração do hábito intestinal. Para fazer o diagnóstico adequado das diferentes afecções anorretais, é necessário o conhecimento da anatomia e dos epitélios de revestimento do reto e do canal anal, estruturas que trabalham em conjunto na regulação do processo de evacuação.

Dados epidemiológicos

As doenças anorretais benignas são muito frequentes, mas estudos epidemiológicos na população geral revelam que a prevalência dessas afecções é ainda maior, já que muitos pacientes não procuram atendimento médico[1]. Das diferentes afecções, a doença hemorroidária é a mais comum. Uma preocupação crescente é o aparecimento do câncer anorretal, que vem aumentando sua incidência em pacientes maiores de 40 anos[2].

Quadro clínico

Sintomatologia

As manifestações clínicas habitualmente relacionadas às doenças anorretais são:

Sangramento anal

Geralmente está presente nos casos de hemorroidas, fissuras e neoplasias anorretais. O sangramento sempre deve ser investigado, mesmo que pare espontaneamente[1,3].

Dor anal

Comumente encontrada nos casos de fissura, abscesso e carcinoma anal e em quadros infecciosos, principalmente em herpes[1].

Prurido anal

Geralmente, é decorrente de causas benignas[4].

Tenesmo

Indica um processo que envolve o reto[1].

Sintomas sistêmicos

Febre, sudorese noturna e emagrecimento. Esses achados sugerem doença crônica infecciosa, inflamatória ou malignidade[1].

Alterações na frequência e no calibre das fezes

Esse sintoma é sugestivo de neoplasia maligna[1].

Na abordagem inicial, é importante considerar a idade do paciente. A doença hemorroidária, por exemplo, raramente acomete crianças e adolescentes, portanto, a presença de enterorragia nessa faixa etária não deve ser atribuída primariamente a hemorroidas e, sim, à presença de pólipos ou fissura anal[3].

O médico também deve estar atento à história patológica pregressa. Pacientes com antecedentes de pólipos colônicos e doença inflamatória intestinal de longa data devem ser submetidos a colonoscopias frequentes, já que essas afecções aumentam o risco de desenvolvimento do câncer colorretal[1]. Antecedente de radioterapia em região pélvica pode levar à hematoquezia por retite actínica, mesmo após anos do tratamento[1].

A história familiar também informa sobre antecedentes familiares de câncer e pólipos colorretais, indicando que esses pacientes devem ser submetidos a um exame de colonoscopia quando acima de 50 anos[2].

A Quadro 1 resume os principais diagnósticos diferenciais para os sintomas anorretais.

Exame físico

Exame físico geral

Após a anamnese, deve-se fazer um exame físico geral e, principalmente, do abdome e das regiões inguinais.

Exame anorretal

O exame anorretal é uma parte importante da avaliação do gastroenterologista e deve ser realizado após os procedimentos anteriores, sempre que o paciente apresenta algum dos sintomas relacionados anteriormente[1].

O paciente deve ser bem posicionado para o exame. As posições mais utilizadas são a genupeitoral ou o decúbito lateral esquerdo (posição de Sims) com as coxas fletidas sobre o abdome e as pernas fletidas em um ângulo de 90°. O examinador deve ter a preocupação de tranquilizar o paciente por se tratar de um exame desconfortável, antecipando, durante o procedimento, as sensações associadas ao exame, para que o paciente adquira confiança na ação do examinador. Se o paciente apresenta dor anal intensa, o exame deve ser feito sob narcose[5]. Laxantes ou enemas não são necessários previamente ao exame.

Diferentes etapas devem ser seguidas:

Inspeção: a simples inspeção da região anal é capaz de diagnosticar a maioria das doenças, como hemorroidas, abscesso, orifício de fístulas, fissuras e cisto pilonidal. Deve ser feita inspeção do períneo e da região anal para identificar alterações dermatológicas, presença de cicatrizes, secreções e resíduos fecais.

Exame digital: deve ser iniciado com a palpação da região perianal para identificar áreas endurecidas ou amolecidas relacionadas à presença de abscesso, áreas infiltradas por neoplasia ou áreas dolorosas.

A seguir, realiza-se o toque retal. Neste, é possível avaliar tônus, reflexo e sensibilidade do esfíncter, presença de hemorroidas, tumores, estruturas extrarretais, como colo do útero e próstata, bem como composição das fezes, traços de sangue, muco ou pus. Cerca de 50% dos tumores do reto são acessíveis e podem ser diagnosticados ou suspeitados pelo toque retal.

Quadro 1. Diagnóstico diferencial dos sintomas anorretais

Dor anorretal	Sangramento anal	Nódulo palpável	Incontinência	Prurido
Hemorroidas	Hemorroidas Interna Externa	Hemorroidas Interna Externa	Diarreia	Doença anorretal
Trombose hemorroidária			Impactação fecal	Irritantes locais
Pseudoestrangulamento hemorroidário	Varizes	Neoplasia	SII	Dermatites
Abscesso	Proctocolite Fissura anal	Condiloma Prolapso retal	Patologia anal	
Fístula	Neoplasia anorretal	Pólipo anal	Patologia retal	
Hidroadenite supurativa	Úlcera solitária no reto	Papila anal hipertrófica	Doença neurológica Síndrome da cauda equina	
Fissura anal	Retite cística profunda	Endometriona	Tumores: Pélvico Retrorretal	
Estenose anal			Endometriose perianal	
Úlcera solitária no reto				
Doença de Crohn				
Linfogranuloma venéreo				
Leucemia ou linfoma				
Cisto pilonidal				
Proctalgia fugax				
Síndrome do levantador do ânus				
Coccigodinia				

Diagnóstico/exames complementares

Anuscopia

É o melhor método para a visualização do canal anal, linha denteada, hemorroidas internas e reto distal. Deve-se fazer um exame da região superior do canal anal até a anoderme. Durante a retirada, são observadas linha pectínea, hemorroidas e fístulas (Figura 1).

Retossigmoidoscopia rígida

Pode ser realizada sem limpeza do reto ou após a evacuação induzida por um supositório de glicerina ou por uma pequena lavagem. Vantagens em relação à retossigmoidoscopia flexível é a medida da exata distância da lesão e de sua precisa localização na parede retal. Costuma fazer diagnóstico de 60 a 70% das doenças colorretais.

Investiga os 25 cm distais. O procedimento é rápido, fácil e de baixo risco.

O exame é realizado durante a retirada, com insuflação de pequenas quantidades de ar, quando podem ser realizadas biópsias de lesões e polipectomias. Na suspeita de doença sistêmica e parasitoses como esquistossomose, devem ser realizadas biópsias da parede anterior da ampola retal baixa.

Retossigmoidoscopia flexível

Tem por objetivo examinar o cólon esquerdo avaliando os 60 cm distais. Deve ser feito um preparo prévio com enemas. Pode ser realizada sem sedação.

Colonoscopia ou enema opaco

São realizados quando o quadro clínico não pôde ser explicado pelos métodos anteriores. A vantagem da colonoscopia é que, quando evidenciadas as lesões, estas podem ser biopsiadas, e os pólipos, retirados.

Tratamento

As peculiaridades das diversas doenças anorretais e de seu tratamento justificam que sejam discutidas separadamente, o que será feito a seguir.

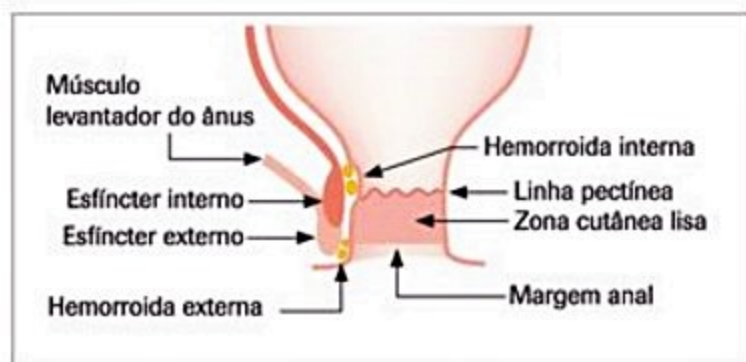



Figura 1. Canal anal.

Doença hemorroidária

Os plexos venosos hemorroidários são estruturas anatômicas normais presentes no canal anal que protegem suas paredes do traumatismo decorrente da evacuação. Normalmente, são divididos em duas estruturas vasculares distintas delimitadas pela linha pectínea em plexo hemorroidário superior, que é submucoso, inferior e subcutâneo, de acordo com a drenagem da região anorretal. A doença hemorroidária representa uma dilatação das veias desses plexos hemorroidários.

Dados epidemiológicos

É uma condição comum na população adulta, principalmente entre os 25 e 40 anos, com discreta predominância no sexo masculino.

Etiologia e fisiopatologia

A etiologia precisa das hemorroidas ainda é pouco conhecida. Alguns fatores parecem estar associados à sua formação, sendo considerados de risco para o desenvolvimento de hemorroidas: hereditariedade, idade, constipação, diarreia, abuso de laxantes ou lavagens, obesidade, gravidez, hipertensão portal e trombose de veia porta. Essas condições levam ao enfraquecimento dos tecidos de sustentação, nos quais estão localizados os plexos venosos, permitindo deslizamento, prolapso e ingurgitamento desses plexos.

Classificação

Em geral, as hemorroidas são classificadas como[6]:

1. Hemorroidas internas: acima da linha pectínea, recobertas por mucosa retal ou transicional. A drenagem venosa se faz para as veias hemorroidárias superiores e sistema porta.
2. Hemorroidas externas: localizadas abaixo da linha pectínea, próximas ao orifício anal, recobertas por epitélio escamoso. A drenagem venosa se faz para o sistema cava inferior.

As hemorroidas internas são classificadas em diferentes graus conforme descrito no Quadro 2. Já as hemorroidas externas não costumam ser classificadas[7].

Quadro clínico

Os sintomas incluem sangramento, que é geralmente vivo, intermitente e relacionado às evacuações, prurido, desconforto e dor anal (Quadro 1). A hemorroida ex-

Quadro 2. Classificação das hemorroidas internas

Grau	Exame físico
I	Vasos proeminentes, sem prolapso
II	Prolapso com manobra de Valsalva e redução espontânea
III	Prolapso com manobra de Valsalva com necessidade de redução manual
IV	Prolapso crônico e redução manual ineficaz

terna geralmente é assintomática, a menos que esteja trombosada. Os sintomas, em sua maioria, são decorrentes das hemorroidas internas (Figura 2).

Diagnóstico/exame proctológico

No exame proctológico, observam-se mamilos hemorroidários no canal anal, verificando-se, mais frequentemente, um mamilo à esquerda e dois à direita. Podem ser evidenciados, ainda, plicomas, processo inflamatório local, trombose e encarceramento do plexo hemorroidário.

Tratamento

O tratamento varia de acordo com o grau do prolapso hemorroidário e as complicações existentes, podendo ser[8,9] clínico ou específico.

Clínico

Indicado quando os sintomas são discretos, consiste em:

1. Correção do hábito intestinal (dieta rica em fibras e líquidos).
2. Controle da diarreia em pacientes com quadro crônico.
3. Pomadas anti-inflamatórias e anestésicas. Não é aconselhável o uso de pomadas com corticosteroide por mais de uma semana.
4. Higiene anal. É preferível a irrigação de água ao uso de papel higiênico no local.
5. Banhos de assento com água morna.

Específico

Grau I: mudança da dieta e escleroterapia.

Grau II: ligadura elástica, escleroterapia, crioterapia ou fotocoagulação por raios infravermelhos.

Graus III e IV: tratamento cirúrgico (cirurgia aberta, por grampeamento ou ligadura da artéria hemorroidária guiada por ultrassom Doppler).

Trombose hemorroidária

É uma complicação que gera grande desconforto ao paciente (Figura 3).

Quadro clínico

O principal sintoma é dor anal intensa. Ocasionalmente, as hemorroidas externas trombosadas podem sangrar através de erosão formada na pele ou por perfuração espontânea. Os trombos externos costumam ser únicos e extremamente dolorosos por causa da distensão da pele anal, rica em terminações nervosas.

Trombose de hemorroidas internas é menos frequente. Quando ocorre, são trombos múltiplos que incidem nos estágios mais avançados da doença. Os sintomas típicos incluem dor, pressão em região anal, presença de muco e impossibilidade de redução espontânea do mamilo prolapsado.

Etiologia e fisiopatologia

Os principais fatores predisponentes são a pressão exercida durante o parto e o abuso de álcool.

Diagnóstico/exame proctológico

Ao exame da região anal, observa-se nódulo violáceo (plexo hemorroidário encarcerado), com edema importante da região.

Tratamento

O tratamento, em geral, é conservador. Devem ser utilizados analgésicos quando existe dor leve a moderada. A aplicação local de gelo nas primeiras 24 horas e o calor úmido a partir do segundo dia também auxiliam no alívio dos sintomas.

Quando a dor é intensa, o tratamento é cirúrgico. Após a cicatrização, pode ocorrer fibrose com aparecimento de plicoma sentinela.

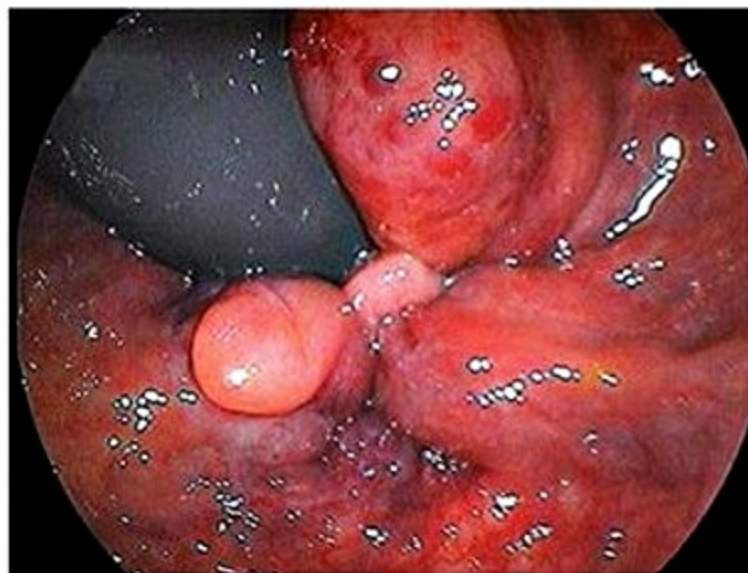



Figura 2. Hemorroida interna (visão endoscópica).

Figura 3. Trombose hemorroidária.

Fissura anal

A fissura anal é uma úlcera longitudinal, radial, geralmente localizada na comissura posterior (90% dos casos) do canal anal, abaixo da linha pectínea, com exposição do esfíncter interno na sua base. Inicia-se no orifício anal e pode se estender até a linha pectínea (Figura 4).

Dados epidemiológicos

É uma afecção comum acometendo homens e mulheres na mesma proporção.

Etiologia e fisiopatologia

A maioria das fissuras é causada por trauma local, como a passagem de fezes endurecidas ou uma ulceração da trombose hemorroidária. Quando não está localizada nas comissuras anterior ou posterior, deve-se suspeitar de outros diagnósticos, como doença inflamatória intestinal, principalmente doença de Crohn, tuberculose, sífilis, neoplasias, efeitos da radioterapia, quadro pós-operatório de hemorroidectomia e úlcera anal relacionada ao HIV (Figura 5)[10].

Uma vez que a fissura aparece, inicia-se um ciclo de lesões repetitivas. O esfíncter interno exposto abaixo da fissura entra em espasmo. Com a dor provocada por ele, o espasmo puxa as bordas da fissura abrindo-a, o que dificulta sua cicatrização. Em alguns pacientes, esse ciclo provoca fissura anal crônica[11].

Quadro clínico

Os principais sintomas são dor anal durante as evacuações, que pode persistir por alguns minutos, ou mesmo horas, e sangramento discreto com intervalos assintomáticos (Quadro 1). A história costuma ser diagnóstica.

Diagnóstico/exame proctológico

Ao exame, pode-se observar uma fissura rasa, com bordas corroídas e irregulares. Fissuras antigas são acompanhadas de plicoma sentinela. O exame digital deve ser evitado.

Tratamento

O tratamento tem por objetivo evitar fezes endurecidas por meio de dieta com fibras e líquidos e, se preciso, com uso de laxativos. Deve ser feita uma boa higiene anal e uso de pomadas anestésicas e anti-inflamatórias locais. Banhos de assento com água morna também contribuem para o alívio da dor anal. Caso essas medidas não sejam suficientes, pode ser realizada a dilatação do canal anal, esfincterotomia lateral e injeção de toxina botulínica[11,12].

Fissura anal crônica

Fissura anal que persiste por mais de 4 a 6 semanas como consequência da espasticidade do canal anal e dificuldade de cicatrização.

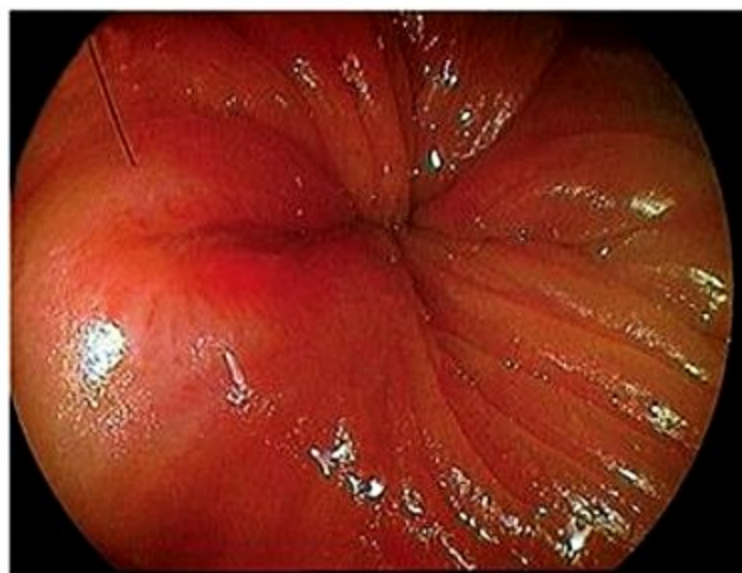



Figura 4. Fissura anal.

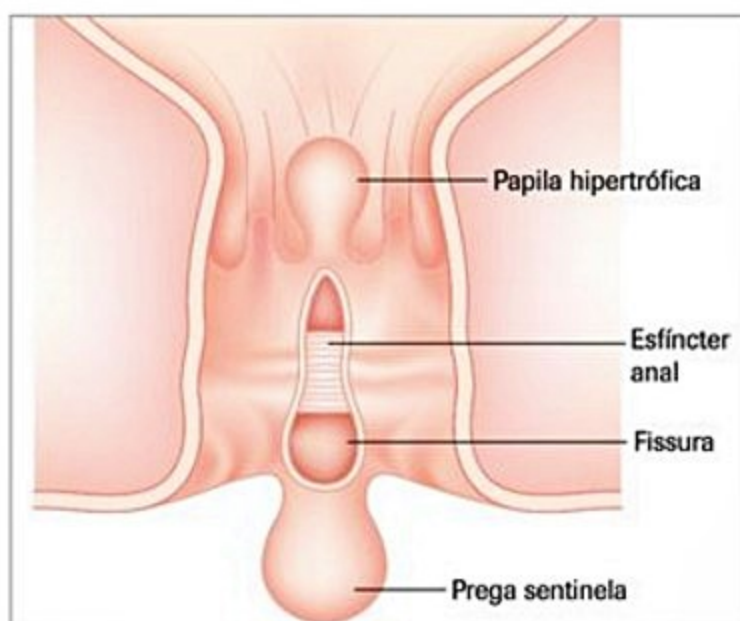



Figura 5. Fissura anal.

Etiologia e fisiopatologia

Já se propôs que a isquemia pode contribuir para esse processo. O fluxo sanguíneo na anoderme, na altura da comissura posterior, local da maioria das fissuras, é menor que nos outros quadrantes do canal anal. Quando associado ao aumento da pressão do esfíncter anal interno, esse fluxo diminui mais ainda, contribuindo para o aparecimento da fissura anal crônica.

Diagnóstico/exame proctológico

Ao exame, observa-se uma fissura com bordas elevadas e ulceração central mais profunda, com exposição do esfíncter interno. Geralmente, associada à fissura, verifica-se uma cripta hipertrófica dolorosa à palpação e plicomas no orifício anal distalmente à fissura.

Tratamento

Pode ser realizado por meio de medicações tópicas como bloqueador do canal de cálcio, injeção de toxina botulínica, dilatação do canal anal ou, caso necessário, por esfincterotomia lateral[12,13].

Abscesso anal

Abscessos são complicações de um processo inflamatório que acomete as glândulas localizadas no canal anal.

Etiologia e fisiopatologia

A maioria dos abscessos anais é decorrente de infecção nas glândulas localizadas no canal anal, no nível das criptas de Morgani. Mais raramente, podem ser decorrentes de causas específicas como a doença de Crohn, fissuras e traumas anais, neoplasia, tuberculose, actinomicose, corpos estranhos e cirurgia anal[14].

O processo inicia-se na cripta, com obstrução e dificuldade de drenagem da secreção glandular para a luz do canal anal, ocasionando a formação de um pequeno abscesso localizado. Este poderá drenar através do próprio óstio da glândula, curando-se, ou evoluir para a contaminação de tecidos e espaços vizinhos. A drenagem espontânea ou cirúrgica pela pele determinará a formação de uma fístula. A disseminação pode ocorrer de forma ascendente, descendente, lateralmente por meio da musculatura, penetrando-a, ou em uma combinação entre essas vias, coletando-se em diversos espaços (Figura 6).

Quadro clínico

O paciente apresenta, em geral, dor anal intensa. O abscesso de localização mais profunda é de diagnóstico mais difícil por não causar anormalidades na região perianal. O paciente pode apresentar febre, astenia, calafrios, sensação de desconforto no reto e, às vezes, retenção urinária.

Diagnóstico/exame proctológico

Dependendo do grau de acometimento regional, o abscesso pode ser classificado como (Figura 7)[14,15]:

1. Perianal: atravessa a pele pelo sulco interesfinctérico. Observam-se hiperemia e edema com massa palpável, dolorosa e flutuante.
2. Isquiorretal: penetra através do esfíncter anal externo no espaço isquiorretal e se apresenta como uma área endurecida, difusa, dolorosa à palpação entre as nádegas.
3. Interesfinctérico: localizado entre os esfíncteres interno e externo. Geralmente, não causa alterações na pele, mas pode-se perceber uma massa durante o toque retal.
4. Supraelevador: pode ter origem em uma cripta infectada ou em um abscesso pélvico decorrente de diverticulite ou doença de Crohn.

Tratamento

O tratamento requer incisão e drenagem. A antibioticoterapia isolada não é suficiente. Cultura da secreção purulenta habitualmente não é necessária. Em pacientes imunodeprimidos, diabéticos e com sinais de infecção sistêmica, podem ser necessárias a internação e a prescrição de antibióticos por via endovenosa.

Fístula anal

É o trajeto formado entre um orifício interno que, geralmente, tem origem em uma cripta anal e um orifício externo na pele ou na mucosa do canal anal ou reto. O trajeto pode apresentar mais de um orifício externo, e orifícios internos múltiplos são raros (Figura 8).

Dados epidemiológicos

Ocorre em 50% das drenagens dos abscessos anais, sendo que o abscesso pode ou não preceder a fístula. Cerca de 80% dos casos ocorrem na zona coccígea e 20%, na região perineal.

Figura 6. Abcesso anal.

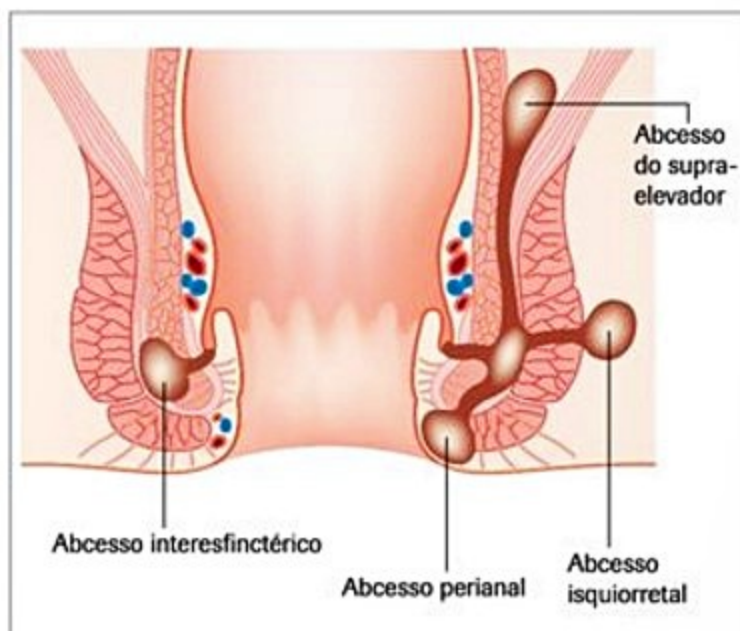



Figura 7. Abcesso anal.

Figura 8. Fístula anal.

As fístulas, em geral, são classificadas de acordo com a anatomia do assoalho pélvico, como demonstrado na Figura 8[16].

Classificação

1. Interesfincteriana: é a mais frequente. Trajeto formado entre os esfíncteres interno e externo.
2. Transesfincteriana: o trajeto passa pelos esfíncteres interno e externo, chegando até a fossa isquiorretal.
3. Supraesfincteriana: o trajeto passa pelos dois esfíncteres, pelo músculo puborretal até a fossa isquiorretal.
4. Extraesfincteriana: o trajeto passa da pele na região perianal através da gordura isquiorretal e do músculo elevador do ânus até o reto. São casos raros.

Quadro clínico

A principal queixa é a saída de secreção purulenta pelo ânus. É usual haver antecedente de abscesso anal. Dor ou desconforto às evacuações não são tão intensos como na fissura ou no abscesso anal. O sangramento costuma ser discreto e é geralmente decorrente do tecido de granulação no orifício da fístula.

Diagnóstico/exame proctológico

Ao exame, observa-se a presença de pápula granular e avermelhada por onde verte pus. A pele da região perianal pode estar escoriada em decorrência do prurido local. O orifício primário habitualmente se encontra no nível da linha denteada, onde estão localizadas as glândulas anais infectadas. O orifício secundário pode ser encontrado em qualquer lugar do períneo por onde, usualmente, observa-se a drenagem de pus. Pode ser palpado um cordão sob a pele. Múltiplos orifícios chamam a atenção para doenças específicas como doença de Crohn (as fístulas podem preceder o quadro clínico em 10 a 15% dos casos) ou hidroadenite supurativa.

Diagnóstico/exames complementares

Anuscopia e ultrassom anorretal podem ser úteis para evidenciar o orifício interno. Retossigmoidoscopia é útil para evidenciar proctite associada.

Tratamento

O tratamento é cirúrgico e visa a eliminar a fístula, prevenir a recorrência e preservar a continência fecal.

Podem ser realizadas[17-19]:

1. Fistulotomia: procedimento simples, seguro e eficaz. Utilizada em fístulas baixas (interesfincteriana e transesfincteriana). Deve-se ter cuidado com as fístulas que atravessam grande porção do esfíncter, pelo risco de incontinência.
2. Ressecção com formação de canal para drenagem associada à esfincterotomia.
3. Drenagem por sutura.
4. Fistuloplastia (para fístulas altas).
5. Uso de setons: fita elástica que envolve a musculatura anal, que, periodicamente, vai sendo comprimida até a secção total do músculo. Costuma ser utilizada nas fístulas complicadas da doença de Crohn, para manter drenagem prolongada do trajeto fistuloso, impedindo o agravamento do processo.
6. Cola de fibrina: atua como selante no trajeto fistuloso favorecendo sua cicatrização. É indicada para tratar fístulas mais complexas, preservando a integridade da musculatura anal.

Quando a fístula está associada à doença de Crohn, o tratamento é geralmente clínico por meio de dieta enteral, antibioticoterapia (metronidazol e cipro), uso de imunossupressores (azatioprina) e terapia biológica (infliximabe) para controle da atividade da doença[20].

Prurido perianal

O prurido anal pode ser decorrente de uma doença específica que atinge a pele da região perianal ou, mais comumente, ser idiopático[21,22].

Dados epidemiológicos

Acomete com frequência pacientes com afecções no ânus e na pele perianal.

Etiologia e fisiopatologia

Condições que dificultam a higienização da região perianal, como obesidade, fissuras, fístulas, doença hemorroidária, distúrbios de continência e diarreia, produzem prurido pela presença de resíduo fecal e contaminação da região perianal. Neoplasia anal raramente causa prurido.

Doenças dermatológicas, como dermatite seborreica ou de contato, psoríase e infecção fúngica, causam prurido com frequência. Na infestação pelo *Enterobius vermicularis*, o prurido, caracteristicamente, é mais intenso à noite.

Uma variedade de irritantes locais também pode causar prurido: sabonetes, toalhas higiênicas, amaciante de roupas, medicamentos, como ácido ascórbico, óleo mi-

neral, quinidina, colchicina, bem como alguns alimentos, como café, bebidas à base de cola, chocolate, cerveja e alimentos ácidos[22].

Quadro clínico

Além do prurido, o paciente pode apresentar dor e sangramento anal discreto. O diagnóstico diferencial deve ser feito com dermatoses sistêmicas e carcinoma anal.

Diagnóstico/exame proctológico

A pele perianal pode se apresentar preservada, hiperemiada ou descamada. Úlceras rasas podem estar presentes nessa região. Nos casos crônicos, pode ocorrer espessamento do epitélio com palidez e atrofia da pele.

Podem ser realizados exames microscópicos das descamações da pele, obtidas por raspados da pele perianal para pesquisa de *Candida albicans* ou outros fungos, ou por fita adesiva, para pesquisa de ovos de *Enterobius vermicularis*.

Quando a pele da região perianal está muito alterada e o prurido é resistente ao tratamento, devem ser realizadas biópsias.

Tratamento

Boa higiene na região perianal, controle da umidade local e mudança nos hábitos alimentares são essenciais no tratamento. Quando existe doença de base, esta deve ser tratada. Pode ser utilizada pomada de hidrocortisona a 1%, duas vezes ao dia, na fase aguda, tomando-se o cuidado de não ultrapassar duas semanas. A injeção intradérmica de azul de metileno pode ser de grande auxílio no prurido crônico.

Cisto pilonidal

O cisto pilonidal é um processo inflamatório que pode se apresentar como cisto ou abscesso contendo pelo e ocorre na região sacrococcígea[23].

Dados epidemiológicos

Afecção comum que atinge adultos jovens, principalmente homens, após a puberdade.

Etiologia e fisiopatologia

A etiologia mais aceita para a formação do cisto pilonidal seria de origem congênita, decorrente de falha na fusão embrionária da região. Alguns autores postulam uma causa adquirida, decorrente de traumas repetidos na região interglútea[24].

Quadro clínico

Observam-se três tipos de apresentação clínica:

1. Assintomática: observa-se o cisto, sem sinais inflamatórios, sendo indolor à palpação.

2. Abscesso agudo: o paciente apresenta dor de aparecimento súbito na região sacral com a presença de massa hiperemiada, quente e dolorosa à palpação. Febre não é comum. Geralmente é decorrente da inflamação do cisto seguida de um trauma.

3. Doença crônica: caracterizada por drenagem persistente de muco ou pus do cisto.

Diagnóstico/exame proctológico

O diagnóstico é feito com exame da região sacrococcígea, evidenciando-se apenas um cisto ou uma tumefação com sinais inflamatórios com drenagem de muco ou pus, dolorosa à palpação. Na fase crônica, observam-se pequenos orifícios que podem apresentar pelos ou saída de secreção purulenta. À palpação, notam-se trajetos fistulosos sob a forma de cordões fibrosos entre os orifícios.

O diagnóstico diferencial é feito com a hidradenite supurativa que se localiza, normalmente, na região perineal ou inguinal, o que não ocorre no cisto pilonidal.

Tratamento

Quando o paciente apresenta abscesso, sua incisão e drenagem devem ser realizadas. Antibiótico de rotina não é indicado, só deve ser utilizado quando existe celulite na pele que circunda o abscesso. O tratamento definitivo requer ressecção em bloco do cisto e das aberturas existentes. A recorrência é comum.

Úlcera retal solitária

O nome síndrome da úlcera retal solitária não é bem apropriado, já que o reto pode apresentar lesões que não são ulceradas ou apresentar lesões múltiplas.

Dados epidemiológicos

É uma afecção rara. A incidência em homens e mulheres é semelhante[25].

Etiologia e fisiopatologia

A causa é pouco conhecida. É comum estar associada ao prolapso retal[26].

Quadro clínico

O paciente queixa-se de sangramento e passagem de muco pelo canal anal, dor anorretal e sensação de evacuação incompleta[27].

Diagnóstico/exame proctológico

O exame proctológico não costuma evidenciar alterações.

Diagnóstico/exames complementares

À retossigmoidoscopia, as lesões localizam-se, geralmente, na parede anterior do reto nos seus 10 cm distais. Podem-se evidenciar apenas eritema na mucosa, úlceras únicas ou múltiplas, lesões elevadas e polipoides.

A histologia revela espessamento da camada muscular da mucosa com criptas distorcidas. A lâmina própria é substituída por colágeno, levando à hipertrofia e à de-

sorganização da camada muscular da mucosa (obliteração fibrosa da lâmina própria)[27].

O diagnóstico diferencial é feito com doença de Crohn, retocolite ulcerativa, colite isquêmica crônica, neoplasia, amebíase, linfogranuloma venéreo, sífilis secundária, endometriose e colite cística profunda.

Tratamento

O tratamento habitualmente é conservador com o uso de enemas de corticoide, salicilato ou sucrafato. Quando existe prolapso retal, deve-se corrigi-lo cirurgicamente.

Tumores anais e perianais

Os tumores anais não são muito frequentes. Entretanto, tem-se observado aumento em sua incidência na população, em decorrência, principalmente, do aumento de pacientes infectados pelo papilomavírus (HPV). De fato, este vírus está associado a algumas lesões consideradas pré-malignas, que podem evoluir para neoplasia invasiva. Essas lesões devem ser adequadamente diagnosticadas, tratadas e acompanhadas. São elas:

Condiloma acuminado

São lesões papulosas ou verrucosas, que ocorrem usualmente nas regiões genitais, perineal e ampola retal (Figura 9).

Dados epidemiológicos

É adquirido por contato sexual sendo muito frequente atualmente. O risco de adquirir a afecção é diretamente proporcional ao número de parceiros sexuais. Ambos os sexos podem ser afetados. É mais prevalente em pacientes HIV positivos ou que tiveram outras doenças sexualmente transmissíveis.

Etiologia e fisiopatologia

É causado pelo papilomavírus humano (HPV)[28]. Existem cerca de 70 subtipos de HPV, sendo 35 subtipos específicos para o epitélio anogenital. Muitos têm potencial para desenvolver lesões malignas, como os cânceres cervical e anal.

Figura 9. Condiloma anal.

Quadro clínico

O paciente pode apresentar prurido, dor e sangramento anal (Quadro 1).

Diagnóstico/exame proctológico

Ao exame, observam-se lesões elevadas, verrucoides, marrom-acinzentadas, muitas vezes pediculadas, únicas ou múltiplas, geralmente simétricas, que assumem um aspecto arboriforme quando coalescentes. Deve ser feito diagnóstico diferencial com condiloma plano da sífilis secundária. Quando existe essa suspeita, é importante pesquisar sífilis e infecção por HIV.

Tratamento

O tratamento é realizado com o uso tópico de soluções como a podofilina e ácidos tri ou dicloroacéticos que levam à cura em 75% dos casos. A crioterapia, a laserterapia e a aplicação de 5-fluoruracil tópico são modalidades alternativas.

Quando abundantes e dentro do canal anal, o tratamento se prolonga muito, e as recidivas são frequentes. Nesses casos, a ressecção cirúrgica e a cauterização apresentam maiores índices de sucesso[29].

O alfa-interferon pode ser utilizado em casos de condiloma refratário.

Condiloma gigante

O condiloma gigante, também denominado tumor de Buschke-Löwenstein, é um tumor de grande proporção, de aspecto verrucoso, que, histologicamente, é semelhante a um condiloma acuminado[30].

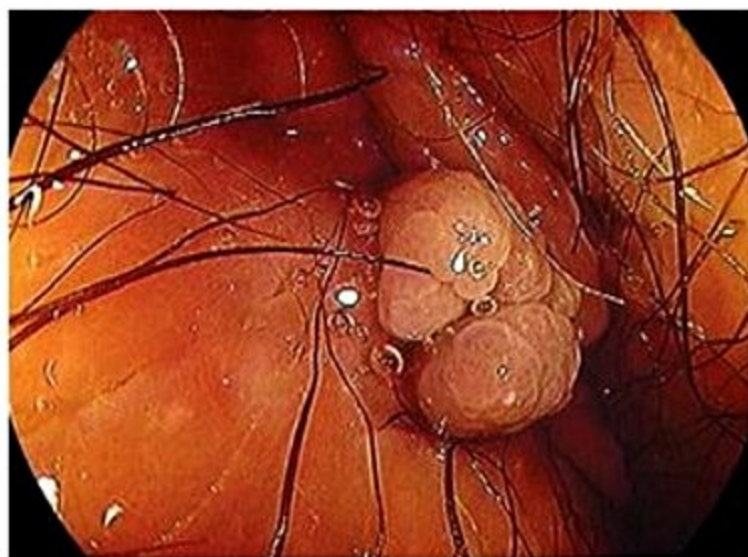
Dados epidemiológicos

O condiloma gigante é raro. Também é sexualmente transmissível. Pode ocorrer em qualquer idade após a puberdade. A incidência é de aproximadamente 0,1% na população geral. Pode estar associado às imunodeficiências congênitas ou adquiridas, como Aids, diabete, alcoolismo e tratamento com drogas imunossupressoras. Mais comum em homens.

Etiologia e fisiopatologia

O vírus responsável por essa afecção é o HPV, usualmente do subtipo 6 ou 11. Alguns autores consideram o condiloma gigante um carcinoma de células escamosas, com baixo grau de malignidade. Outros consideram essa lesão um estado intermediário entre o condiloma acuminado e o carcinoma verrucoso. Tem alto poder destrutivo e alto índice de recorrência.

Quadro clínico

Não costuma causar sintomas. O paciente pode apresentar desconforto em região perianal causado pela presença da lesão.

Diagnóstico/exame proctológico

Ao exame, observa-se um condiloma de grande proporção ou uma grande massa verrucoide, com aspecto de "couve-flor". Pode invadir a genitália. O exame histológico do material ressecado ou de biópsias coletadas demonstra um aspecto semelhante ao do condiloma acuminado.

Tratamento

O tratamento é realizado por meio de ressecção cirúrgica, pois soluções tópicas e outras alternativas são ineficazes[30]. Quimioterapia e radioterapia também podem ser utilizadas em casos refratários.

Tumores malignos

A região anal consiste do canal anal e da margem anal. O limite distal da mucosa do reto que tem epitélio colunar une-se à pele do canal anal formando a linha denteada ou pectínea. A mudança do epitélio nessa região não se faz abruptamente, mas de forma gradual, podendo ser encontrada, em uma extensão de 6 a 12 mm, a coexistência dos epitélios colunar, pluriestratificado cuboide e escamoso, que se denomina zona de transição. Consequentemente, diferentes tipos histológicos de neoplasias podem ocorrer nessa região. Distalmente à linha pectínea, o epitélio é escamoso.

Existem diferenças nos conceitos entre canal anal anatômico e cirúrgico, contribuindo para a confusão na classificação dos tumores, bem como na delimitação de sua área, que vai da margem anal à linha pectínea no canal anal anatômico, enquanto no cirúrgico estende-se até o anel anorretal. De qualquer forma, a localização desses tumores em relação à linha pectínea é de fundamental importância. As lesões craniais à margem do canal anal, sem comprometer a linha pectínea, classificam-se como de canal anal. Quando as lesões ocorrem abaixo da margem anal, porém dentro do limite de hiperpigmentação anal, são denominadas perianais. Quando comprometem a linha pectínea, classificam-se como anorretais. Os tumores que ocorrem acima da linha pectínea são diagnosticados e tratados como tumores do reto. Já os tumores que ocorrem fora da área de hiperpigmentação perianal se comportam e devem ser tratados como tumores de pele[31].

Dados epidemiológicos

São correspondidos pelos carcinomas anais 1 a 4% dos tumores malignos do aparelho digestivo. Pacientes infectados pelo papilomavírus (HPV), mulheres, fumantes, pacientes com grande número de parceiros sexuais, que apresentam condiloma anogenital, que praticam coito anal e, principalmente, portadores de infecção pelo HIV, têm maior risco de desenvolver neoplasia anal[32].

Etiologia e fisiopatologia

No cólon e no reto, os tumores são quase que exclusivamente adenocarcinomas. Já no ânus há grande variedade de tipos histológicos por causa da diversidade de tecidos da região e da heterogeneidade dos fatores etiológicos implicados.

Cerca de 80% de todos os cânceres da região anal são epidermoides. Estes podem ser subdivididos em espinocelulares (ou de células escamosas), basaloides (ou cloacogênicos) e mucoepidermoides. Esses tumores se propagam mais comumente por continuidade e por metástases linfáticas, sendo pouco frequente a disseminação por via hematogênica.

Os 20% restantes incluem os adenocarcinomas (originados nas glândulas anais, fístulas ou na mucosa retal), tumores indiferenciados e melanomas.

Tumores da margem anal

Carcinoma de células escamosas

É semelhante aos que ocorrem na pele de qualquer região do corpo. Apresentam características e comportamento de tumor cutâneo.

Dados epidemiológicos

É a neoplasia mais comum da margem anal, representando cerca de 50% dos tumores de origem epitelial do ânus e do canal anal. São mais comuns em homens (4:1). Incidem principalmente na sétima década de vida. O prognóstico desse tumor é mais favorável que o do tumor do canal anal.

Etiologia e fisiopatologia

Esses tumores são geralmente superficiais, apresentam crescimento lento e são pouco invasivos. Metástases sistêmicas ou dos linfonodos são raras. Quando ocorre, a metástase se localiza nos linfonodos inguinais.

Quadro clínico

São pouco sintomáticos. O paciente pode referir desconforto, dor e prurido em região perianal.

Diagnóstico/exame proctológico

Apresentam-se como lesões planas, geralmente superficiais, com ulceração central, de bordas regulares, elevadas e consistência dura.

Tratamento

O tratamento de pequenos carcinomas da margem anal é cirúrgico.

Se houver recorrência ou se o tumor for invasivo, deve-se realizar radioterapia.

Doença de Bowen

É definida como carcinoma de células escamosas in situ de desenvolvimento lento e origem intraepidérmica.

Dados epidemiológicos

A doença de Bowen perianal é rara. A infecção pelo HPV é fator predisponente[32].

Quadro clínico

O paciente pode apresentar prurido e queimação na região perianal.

Diagnóstico/exame proctológico

Apresenta-se como eritema descamativo em região perianal.

O estudo histológico das amostras de biópsias coletadas da região afetada revela células gigantes multinucleadas com vacuolização citoplasmática (células de Bowen). Em cerca de 70 a 80% das vezes, esses carcinomas têm desenvolvimento sincrônico ou metacrônico a outros tumores malignos nos tratos respiratório, gastrintestinal, geniturinário ou sistema reticuloendotelial[33].

Tratamento

Cirurgia é o padrão-ouro. Radioterapia, crioterapia e uso tópico de imiquimode também são opções terapêuticas.

Doença de Paget

É definida como neoplasia cutânea localizada na região anogenital (Figura 10).

Dados epidemiológicos

É uma doença rara, mais comum em mulheres, com pico de incidência aos 70 anos[32].

Etiologia e fisiopatologia

A doença de Paget extramamária pode ser encontrada nas regiões axilares e anorretais, podendo se apresentar de duas formas: uma neoplasia cutânea primária, na qual as células tumorais se diferenciam em glândulas sudoríparas ou uma neoplasia cutânea secundária à invasão intramucosa ou intraepitelial de um adenocarcinoma do reto ou perianal[34].

Quadro clínico

Pode causar desconforto perianal, dor e prurido intratável.

Figura 10. Doença de Paget.

Diagnóstico/exame proctológico

Macroscopicamente, observa-se uma lesão plana eritematosa ou eczematosa que pode ulcerar. O diagnóstico é feito pela realização de biópsias com estudo histológico. À histologia, o achado característico é a presença das células de Paget, que são células grandes e vacuoladas com núcleo excêntrico e hipercromático.

Tratamento

O tratamento é cirúrgico ou por radioterapia quando as lesões são irressecáveis[34].

Tumores do canal anal

Carcinoma de células escamosas: é o tipo histológico mais frequente no canal anal.

Dados epidemiológicos

Ocorrem principalmente em mulheres (2:1) com predomínio na quinta e na sétima décadas de vida[32].

Quadro clínico

Nas fases iniciais, os sintomas consistem em desconforto anal, sangramento e dificuldades para evacuar. Cerca de 25% dos pacientes não apresentam sintomas. Algumas vezes, o aparecimento de linfonodo metastático inguinal é o primeiro sinal da doença. Nos casos mais avançados, o tumor invade a pele perianal, possibilitando o diagnóstico pela inspeção e pela palpação. O prurido, pouco presente, é perianal.

Diagnóstico/exame proctológico

A exploração minuciosa da região anal é fundamental, já que pode haver concomitância de lesões benignas prejudicando a identificação adequada da neoplasia.

O aspecto mais frequente à inspeção da lesão é de uma úlcera de bordas elevadas que se mostra, ao toque, endurecida e dolorosa. O tecido da área ulcerada é irregular e sangra ao trauma do exame. Em estágios mais precoces, a lesão é verrucosa, móvel e não pediculada.

O toque retal revela, nos casos iniciais, pequeno nódulo de consistência firme e indolor no canal anal. Para a comprovação diagnóstica, é necessária a realização de biópsias com estudo histológico (Figura 11).

Tratamento

Para o adequado planejamento terapêutico, é importante estabelecer a posição do tumor em relação à linha pectínea (quando seu comprometimento é evidente, o tumor passa a ser considerado anorretal), sua extensão circunferencial, o grau de infiltração dos planos profundos e o comprometimento dos gânglios inguinais.

Deve-se realizar a exérese local de pequenas lesões (< 2 cm) bem diferenciadas. Lesões maiores, recorrentes e invasivas podem ser tratadas com radioterapia combinada à quimioterapia. A ressecção abdominoperineal, atualmente, é realizada apenas em casos selecionados[33].

Figura 11. Neoplasia do canal anal (visão ensdoscópica).

Considerações finais

É importante que o médico complemente o exame físico realizando exame anorretal sempre que o paciente relatar sintomas relacionados ao reto e ao ânus.

Atualmente, preconiza-se a realização de no mínimo anuscopia e retossigmoidoscopia em pacientes com sangramento anal[35].

A colonoscopia é indicada quando o sangramento não é típico de hemorroidas, a fonte não é evidente ou o paciente tem risco significativo para o desenvolvimento de câncer colorretal. A decisão para prosseguir na avaliação também depende da idade do paciente e das suas condições médicas gerais. Pacientes com história familiar de câncer colorretal devem ser submetidos à colonoscopia após os 50 anos[36].

Hemorroidas isoladas não costumam causar sangue oculto nas fezes[37]. Nesse caso deve-se prosseguir na investigação.

Dor anal, em geral, não está associada a hemorroidas, a menos que estejam trombosadas[38].

É importante detectar e tratar o fator predisponente da formação de fissura anal para evitar a formação de fissura anal crônica[10].

Fístulas habitualmente se desenvolvem após um abscesso anal. Múltiplos orifícios chamam a atenção para a presença de doença específica[15].

A incidência de carcinoma anal vem aumentando na população, sobretudo, em razão da infecção pelo HPV. O gastroenterologista deve ficar atento a essa patologia principalmente em pacientes com antecedentes de condiloma anal ou genital, mulheres, fumantes e pacientes HIV positivos[32].

Referências bibliográficas

1. Barucha AE, Wald A. Anorectal diseases. In: Yamada T, Apers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW, (eds.) Textbook of Gastroenterology. 5.ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2008. p.1900-2011.
2. ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. Gastrointest Endosc. 2006;3:546-6.
3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroenterology; 2004; 126:1461-2.
4. NasseriYY, Osborne MC. Pruritus ani: diagnosis and treatment gastroenterol. Clin North Am. 2013;42:801-13.
5. Alves PRA, Vieira MJF, Gama AH. Exame proctológico. In: Laudanna AA (ed.). Gastroenterologia clínica. São Paulo: Santos; 1990.
6. Rakinic J, Poola VP. Hemorrhoids and fistulas: new solutions to old problems. Curr Probl Surg. 2014;51:98-137.
7. Keighley MRB, Williams NS. Haemorrhoidal disease. In: Keighley MRB, Williams NS, eds. Surgery of the anus, rectum, and colon. 3.ed. London: W. B. Saunders; 2008. p.321-81.
8. Breen E, Bleday R. Treatment of hemorrhoids. Waltham: UpToDate; 2014.
9. Altomare DF, Giuratrabocchetta S. Conservative and surgical treatment of haemorrhoids. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:513-21.
10. AGA Technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure. Gastroenterology. 2003; 124:235-45.
11. Breen E, Bleday R. Anal fissure: Medical and surgical management. Waltham: UpToDate; 2014.
12. Zaghiyan KN, Fleshner P. Anal fissure. Clin Colon Rectal Surg. 2011;24:22-30.
13. Orsay C, Rakinic J, Perry WB, Hyman N, Buie D, Cataldo P, et al. Practice parameters for the management of anal fissures (revised). Dis Colon Rectum. 2004;47:2003-7.
14. Breen E, Bleday R. Perianal abscess: Clinical manifestations, diagnosis, treatment. Waltham:UpToDate; 2014.
15. Rizzo JA, Naig AL, Johnson EK. Anorectal abscess and fistula-in-ano: evidence-based management. Surg Clin North Am. 2010;90:45-68.
16. Parks AG, Gordon PH, Hadcastle JD. A classification of fistula-in-ano. Br J Surg. 1976; 63:1-12.
17. Tabry H, Farrands PA. Update on anal fistulae: surgical perspectives for the gastroenterologista. Can J Gastroenterol. 2011;25:675-80.
18. Breen E, Bleday R. Anorectal fistula: Clinical manifestations, diagnosis, and management principles. Waltham: UpToDate; 2014.
19. Sobrado CW, Ramos MFKP, Pinto RA, Nahas SC. Atualização do tratamento da fistula anorretal In: Atualização em cirurgia do aparelho digestivo e coloproctologia. Departamento de Gastroenterologia da FMUSP. São Paulo: USP; 2006.
20. Singh B, Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. Br J Surg. 2004;91:801-14.
21. Mazier WP. Hemorrhoids, fissures, and pruritus ani. Surg Clin North Am. 1994;74:1277-92.
22. Breen E, Bleday R. Approach to the patient with anal pruritus. Waltham: UpToDate; 2014.
23. Sullivan DJ, Brooks DC, Breen E. Intergluteal pilonidal disease: Clinical manifestations and diagnosis. Waltham: UpToDate; 2014.
24. Chintapatia S, Safarani N, Kumar S, Haboubi N. Sacrococcygeal pilonidal sinus: historical review, pathological insight and surgical options. Tech Coloproctol. 2003;7:3-8.
25. Kim DJ, Bonis PAL. Solitary rectal ulcer syndrome. Waltham: UpToDate; 2007.
26. Sharara AI, Azar C, Amr SS, Haddad M, Eloubeidi MA. Solitary rectal ulcer syndrome: endoscopic spectrum and review of the literature. Gastrointest Endosc. 2005;62:755-62.
27. Meurette G, Regenet N, Frampas E, Sagan C, Le Borgne J, Lehur PA. The solitary rectal ulcer syndrome. Gastroenterol Clin Biol. 2006;30:382-90.
28. Breen E, Bleday R. Condylomata acuminata (anogenital warts). Waltham: UpToDate; 2014.
29. Jablonska S. Traditional therapies for the treatment of condylomata acuminata (genital warts). Australas J Dermatol. 1998;39 (Suppl 1):S2-4.
30. Safi F, Bekdache O, Al-Salam S, Alashari M, Mazen T, El-Salhat H. Management of peri-anal giant condyloma acuminatum-a case report and literature review. Asian J Surg. 2013;36:43-52.
31. Moore HG, Guillem JG. Anal neoplasms. Surg Clin North Am. 2002; 82:1233-51.
32. Ryan DP, Willet CG. Classification and epidemiology of anal cancer. Waltham: UpToDate; 2014.
33. Leonard D, David Beddy D, Dozois EJ. Neoplasms of anal canal and perianal skin. Clin Colon Rectal Surg. 2011;24:54-63.
34. Mengjun B, Zheng-Qiang W, Tasleem MM. Extramammary Paget's disease of the perianal region: a review of the literature emphasizing management. Dermatol Surg. 2013;39:69-75.
35. Ghassemi KA, Jensen DM. Lower GI bleeding: epidemiology and management. Curr Gastroenterol Rep. 2013;15:333.
36. Davila RE, Rajan E, Adler DG, Egan J, Hirota WK, Leighton JA, et al. Standards of Practice Committee. ASGE Guideline: the role of endoscopy in the patient with lower-GI bleeding. Gastrointest Endosc. Turenhoust ST, 2005;62:656-60.
37. Van, Oort FA, Terhaar sive Droste JS, Coupé VM, van der Hulst RW, Loffeld RJ, et al. Hemorrhoids detected at colonoscopy: an infrequent cause of false-positive fecal immunochemical test results. Gastrointest Endosc. 2012;76:136-43.
38. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. World J Gastroenterol. 2012;18:2009-17.

Ascite e Doenças Peritoniais

19

Bernardo Bitelman
Flair José Carrilho
Aedra Kapitzky Dias

SUMÁRIO

Introdução

A ascite está presente em quase todas as doenças peritoniais. As doenças do peritônio podem se manifestar de forma aguda e crônica. As formas agudas não chegam a apresentar-se com ascite clinicamente evidente, por estarem sempre acompanhando um quadro agudo de curta duração, como uma apendicite supurada ou uma úlcera perfurada dos órgãos da cavidade peritonial.

Neste capítulo, serão abordadas as doenças peritoniais crônicas que se manifestam, em geral, pela presença de ascite.

Por constituírem um grupo muito extenso de entidades e com manifestações clínicas diversas, as doenças do peritônio serão descritas individualmente, para melhor compreensão didática, embora quase todas elas tenham em comum, como já apontado, a presença da ascite, entre outros sintomas e sinais.

Apesar de todo o desenvolvimento da tecnologia de imagem nas últimas décadas, como a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética nuclear, além da ultrassonografia endoscópica, foi a laparoscopia, no início do século XX[1], o método propedêutico que possibilitou a visão direta do peritônio parietal e visceral e a realização de biópsias do peritônio. Esse recurso permitiu ainda diferenciar e classificar as diferentes doenças do peritônio.

Complementado pelo estudo do líquido ascítico, é possível determinar a etiologia dos diversos tipos de doenças peritoniais e compreender a fisiopatologia de cada uma delas. Assim, é possível tratar essas enfermidades, atingindo diretamente o fator etiológico, e administrar medicamentos ou procedimentos cirúrgicos que eliminem a causa, e não somente controlar os sintomas. O exemplo mais evidente disso é o caso da peritonite tuberculosa, cujo tratamento determina a cura completa do paciente.

Definição

Antes de definir doença peritonial e ascite, é importante relembrar sucintamente a anatomia, a fisiologia e a histologia do peritônio.

O peritônio é a membrana serosa que reveste as paredes da cavidade peritonial (peritônio parietal) e as vísceras nela contidas (peritônio visceral). Forma a túnica serosa do canal alimentar, fígado e baço, do mesentério, do mesocólon, das pregas, dos ligamentos e omentos.

Histologicamente, consiste de uma camada de tecido conectivo frouxo, coberta por células mesoteliais. Nela distinguem-se a parte superficial, denominada peritônio no sentido restrito do termo, e a profunda, tela subperitonial. Ambas são compostas de fibras colágenas e elásticas. Os elementos celulares são representados por células mesoteliais, fibroblastos, mastócitos, macrófagos e lipo-

blastos. No tecido conectivo, encontram-se ainda vasos sanguíneos e linfáticos (Figura 1).

A serosa peritonial funciona como membrana dialisadora, permitindo a troca constante de líquido e substâncias biológicas entre a corrente sanguínea, o interstício e a cavidade peritonial.

A sua superfície lisa e úmida possibilita o deslizamento fácil das vísceras. Por sua capacidade fibroplástica, o peritônio desempenha um importante papel na defesa do organismo em processos patológicos abdominais.

As doenças peritoniais[2] são os diversos processos patológicos que determinam alterações importantes nessas estruturas anatômicas, histológicas e funcionais, alterando, por isso, a troca de líquido e de substâncias biológicas anteriormente citadas, o que provoca a formação da ascite.

A ascite é, portanto, a coleção de líquido em excesso dentro da cavidade peritonial, determinando aumento significativo do volume abdominal. Ela é decorrente principalmente de alterações da pressão hidrostática e da pressão coloido-osmótica (leis de Starling) e de um componente renal no caso da cirrose hepática. A vasodilatação esplâncnica que ocorre na cirrose é responsável pela persistência da ascite nesses casos.

Etiologia e classificação

Como já apontado anteriormente, existe uma grande variedade de afecções do peritônio:

- Anomalias congênitas e adquiridas: defeitos embriológicos, aderências, hiperplasia reacional do mesotélio e cistos mesoteliais.
- Peritonites infecciosas e parasitárias: peritonites bacterianas agudas, bacterianas crônicas, por espiroquetos, fungos, vírus, protozoários e metazoários.
- Peritonites químicas: substâncias do próprio organismo e introduzidas de fora.
- Peritonites granulomatosas de etiologia não esclarecida.
- Peritonite eosinofílica.

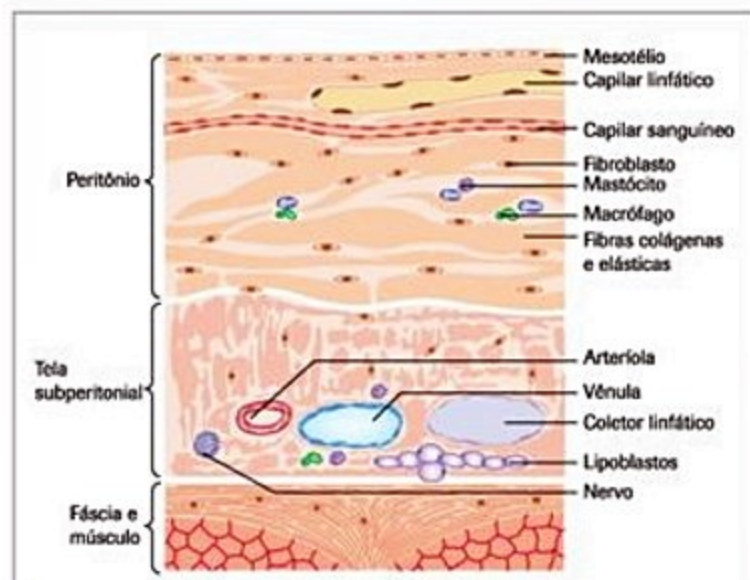



Figura 1. Histologia do peritônio normal.

- Peritonite esclerosante.
- Peritonite periódica.
- Doenças sistêmicas do tecido conectivo e vasculares.
- Venostase e linfostase.
- Neoplasias: tumores mesenquimais benignos e malignos do tecido hematopoético, benigos e malignos do tecido nervoso, carcinomatose, metástases de teratoma e de melanoma.
- Pseudomixoma do peritônio.
- Endometriose.
- Esplenose.

Anomalias congênitas e adquiridas do peritônio

Entre os defeitos congênitos embriológicos, há a cápsula peritonial que envolve as alças do intestino delgado e que, às vezes, causa obstrução intestinal[3].

Outra anomalia é a hiperplasia nodular do mesotélio, caracterizada por proliferação das células mesoteliais, provavelmente um fenômeno reacional a fatores traumáticos. Eventualmente, essa hiperplasia pode ser confundida com tumores malignos[2].

As anomalias adquiridas mais frequentes são as bridas e aderências peritoniais que ocorrem em numerosas afecções abdominais, como anexite, colecistite, hepatite etc. ou ao longo de incisões cirúrgicas.

Dados epidemiológicos

As doenças do peritônio, tanto as de forma aguda como crônica, são bastante frequentes.

As peritonites bacterianas agudas ocorrem em qualquer idade e em todas as regiões geográficas do planeta.

A peritonite tuberculosa é mais frequente em adultos jovens, incidindo mais em países desenvolvidos e em países em desenvolvimento. Em geral, manifesta-se como uma forma secundária à tuberculose pulmonar, intestinal ou ginecológica, no caso da mulher.

As peritonites parasitárias incidem com maior frequência em países nos quais ainda não foi possível um controle adequado das doenças parasitárias.

A peritonite periódica é muito frequente em países da região do Mar Mediterrâneo, principalmente entre marroquinos, tunisianos, gregos e italianos. Tendo uma predisposição familiar, pode ocorrer em dois ou mais membros de uma mesma família.

As neoplasias do peritônio, sendo em sua maioria secundárias a tumores primários do estômago, cólons e ovários, têm uma incidência maior na vida adulta, em uma idade mais avançada.

As doenças peritoniais mais comuns são: a peritonite bacteriana espontânea, a peritonite tuberculosa, as neoplasias secundárias sob a forma de carcinomatose peritonial e a peritonite pancreática relacionada a pancreatite crônica de etiologia alcoólica, sendo as mais raras as peritonites blastomicótica, eosinofílica e esclerosante.

Peritonites infecciosas

No Brasil, as mais frequentes são as peritonites bacterianas agudas, as tuberculosas e as blastomicóticas.

Peritonites bacterianas agudas

Os agentes etiológicos das peritonites bacterianas agudas são numerosas bactérias patogênicas, como *Escherichia coli*, estreptococos, enterococos, estafilococos, além de *Clostridium welchii*, pneumococos etc.[2].

A infecção por uma ou várias bactérias pode atingir o peritônio por diferentes vias: transparietal, ferimentos abdominais penetrantes, intervenções cirúrgicas, perfuração de uma víscera oca, por extensão direta de processos infecciosos das tubas uterinas e pelas correntes sanguínea e linfática. A infecção pode ser generalizada ou circunscrita por aderências (abscessos peritoniais).

Uma forma especial de peritonite gonocócica é a denominada síndrome de Fitz-Hugh e Curtis[4,5], que se caracteriza clinicamente por dor no hipocôndrio direito e discreta hipertermia (Figura 2)[6,7].

Peritonite bacteriana espontânea

A peritonite bacteriana espontânea é uma infecção muito comum em pacientes com cirrose hepática e ascite[8,9]. Quando primeiramente descrita, sua mortalidade alcançava 90%, mas foi reduzida para aproximadamente 20% com tratamento baseado no diagnóstico precoce.

O diagnóstico é baseado na coleta e análise do líquido ascítico, que mostrará contagem de neutrófilos acima de 250/mm^3. A cultura convencional do líquido ascítico apresenta isolamento de germes em 40 a 60% dos casos, sendo mais comumente isoladas bactérias Gram-negativas (*E. coli*) e cocos Gram-positivos (*Estreptococcus* e enterococos)[8]. É descrita melhora na sensibilidade diagnóstica na inoculação do material à beira do leito[10]. A apresentação clínica pode variar desde a ausência de sintomas, até dor abdominal, febre, sintomas gastrintestinais e disfunções orgânicas[11]. Alguns pacientes podem apresentar culturas de líquido ascítico positivas, porém com contagem de neutrófilo menor que 250/mm^3, situação denominada bacterascite, que pode corresponder à infecção secundária proveniente de outro sítio, ou estágios iniciais da PBE[12].

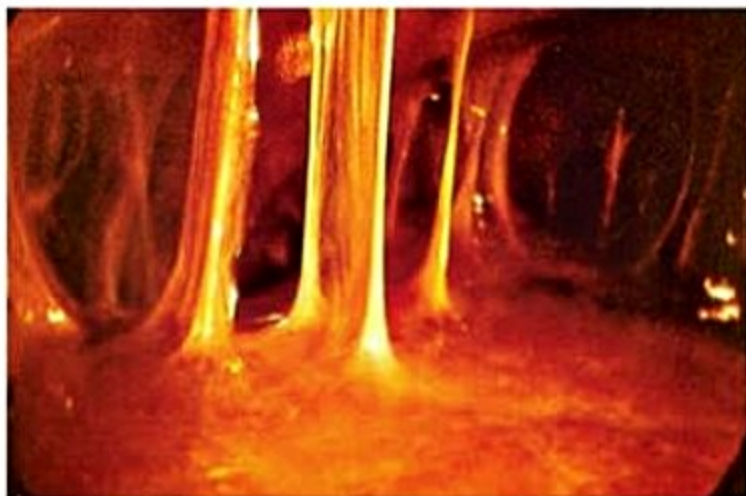



Figura 2. Peritonite gonocócica (laparoscopia).

Peritonite tuberculosa

A infecção tuberculosa do peritônio é sempre secundária à disseminação oriunda de outros sítios. Mais comumente, deve-se à reativação de focos de tuberculose latente provenientes da infecção primária do pulmão ou disseminados por via hematogênica[13]. Outra forma de propagação menos comum é por via transmural a partir da infecção do intestino delgado ou contígua por salpingite tuberculosa[14].

O tipo de reação inflamatória depende do número e da virulência dos bacilos e do grau de hipersensibilidade e resistência do organismo humano. Em pessoas hipersensibilizadas, a reação inflamatória é difusa e acompanhada de intensa exsudação: a fibrina deposita-se na superfície da serosa e em seguida organiza-se, posteriormente aparecem os granulomas, lesões específicas. Nos pacientes sem hipersensibilidade, ocorre pouca exsudação[15].

A peritonite tuberculosa pode se apresentar sob a forma exsudativa, seca, encapsulante e como polisserosite. A forma exsudativa caracteriza-se pela presença de ascite. Na forma encapsulante, ocorrem aderências que se transformam em lojas, com acúmulo de líquido, originando pseudocistos.

A polisserosite (doença de Concato) é a forma de tuberculose na qual estão comprometidos simultaneamente o pericárdio, a pleura e o peritônio. Nesse caso, além do processo infeccioso, ocorrem congestões venosa e linfática decorrentes do processo constritivo do pericárdio.

No HCFMUSP, no período de 1945 a 1968, o diagnóstico dessa doença foi estabelecido em 318 dos 357.197 pacientes internados (0,09%).

No período de 1961 a 1981, o grupo de peritônio da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do mesmo hospital estudou 100 casos de peritonite tuberculosa[15]. Posteriormente, mais 50 casos foram observados pelo grupo.

Peritonite blastomicótica

Na forma visceral da blastomicose sul-americana, ocasionalmente pode ocorrer o comprometimento peritonial. As alterações do peritônio ocorrem por dois fatores: infecção do peritônio por *Paracoccidiodes brasiliensis*, que é o agente causador da moléstia, e por linfostase, em razão do comprometimento do sistema linfático[2].

A origem da infecção se dá no intestino e nos gânglios linfáticos, e o processo inflamatório é do tipo granulomatoso.

A ascite ocorre nesses pacientes em decorrência da extensa exsudação, podendo frequentemente apresentar um aspecto quiloso (Figura 3).

Peritonites parasitárias

A *Entamoeba histolytica* e o *Balantidium coli* são os protozoários que, às vezes, invadem o peritônio a partir de lesões hepáticas e intestinais[16,17].

Figura 3. Líquido ascítico quiloso.

As parasitoses intestinais mais frequentes são aquelas produzidas por metazoários. A mais grave é a hidatidose (equinococose), vista com mais frequência no Rio Grande do Sul. No resto do Brasil, as peritonites parasitárias de maior incidência são as causadas por *Schistosoma mansoni*[18], *Enterobius vermiculares* e *Strongyloides stercoralis*[19,20].

Os ovos de *Schistosoma mansoni* atingem o peritônio por migração errática, produzindo um processo inflamatório granulomatoso[18]. O diagnóstico é estabelecido por biópsia[18].

A enterobiose peritonial é observada em mulheres e atinge o parasita e a cavidade peritonial por migração através da vagina, do útero e das tubas uterinas. Os vermes e os ovos produzem no peritônio um processo inflamatório granulomatoso. A enterobiose peritonial é, na maioria das vezes, assintomática[20].

Habitualmente, a estrongiloidíase ocorre no duodeno e jejuno, e os parasitas acomodam-se nas criptas glandulares desses segmentos. Entretanto, em pacientes imunodeprimidos por qualquer condição, as larvas invadem a parede intestinal, atravessam a submucosa e a túnica muscular, atingem o peritônio, penetram nos vasos linfáticos e sanguíneos, e alojam-se em diferentes órgãos abdominais e extra-abdominais. A ascite pode estar presente.

Peritonites químicas

Essas peritonites resultam da ação de substâncias irritantes e lesivas sobre o peritônio, que podem ser introduzidas acidentalmente na cavidade peritonial durante atos cirúrgicos (talco e licopódio) e procedimentos diagnósticos (contrastes radiológicos), ou originam-se no próprio organismo (sangue, bile, suco gástrico, mecônio, suco pancreático, urina e conteúdo de cistos).

Qualquer uma dessas situações pode dar origem à formação de ascite, como será visto mais adiante.

Peritonites granulomatosas de outras etiologias

A sarcoidose peritonial[21], a doença de Crohn e a doença de Whipple[22] podem apresentar aspectos macroscópicos idênticos aos da peritonite tuberculosa. Os quadros histológicos são muito semelhantes, por isso os quadros clínicos e laboratoriais são importantes para a diferenciação.

Peritonite eosinofílica

A peritonite eosinofílica representa um processo inflamatório do peritônio parietal de etiologia ainda não esclarecida, que se apresenta macroscopicamente hiperemiado, com pequenas manchas cinzentas ou amareladas e com aderências[23].

Peritonite esclerosante

A peritonite esclerosante é uma forma de fibrose peritonial, observada em pacientes tratados com bloqueadores dos receptores beta-adrenérgicos (propranolol e practolol). O aspecto macroscópico é de peritonite encapsulante[24,25].

Peritonite periódica

A peritonite periódica ou febre familiar do Mediterrâneo é caracterizada por crises paroxísticas de febre, dor abdominal e peritonismo. Na maioria dos casos, as crises começam antes dos 30 anos de idade, não raro já na infância.

A etiologia é ainda desconhecida. Esse tipo de peritonite é observada frequentemente em pessoas de origem étnica mediterrânea (assírios, judeus, árabes, italianos, gregos e malteses). É de ocorrência familiar, pois trata-se de um distúrbio genético[26,27].

Lúpus eritematoso sistêmico do peritônio

No lúpus eritematoso sistêmico (LES), as membranas serosas são, às vezes, afetadas, com lesões características da afecção. Os doentes podem apresentar ascite.

Venostase e linfostase do peritônio

A drenagem venosa do peritônio parietal é realizada por meio dos sistemas das veias cava superior e inferior, e a do peritônio visceral por meio do sistema portal. Qualquer obstáculo ao fluxo venoso determina venostase, que pode ser geral ou restrita a um dos sistemas venosos.

A linfostase pode ser produzida por uma insuficiência mecânica, resultante de obstrução ou destruição dos vasos linfáticos, por inflamação, neoplasia, parasitoses ou trauma, ou ainda por insuficiência dinâmica do fluxo linfático, secundária ao distúrbio dos elementos que constituem a denominada unidade histangiológica[28], resultante de um grande aumento do líquido intersticial que sobrecarrega o sistema linfático e faz com que o líquido ascítico tenha aspecto quiloso.

Neoplasias do peritônio

As neoplasias do peritônio podem ser classificadas em tumores mesenquimais benignos e malignos, tumores benignos e malignos do tecido nervoso, tumores do tecido hematopoético e metástases de carcinomas, teratomas e melanomas.

Os carcinomas metastáticos são os tumores mais frequentes no peritônio parietal, em razão de uma carcinomatose que se origina nos ovários, no estômago e no intestino grosso.

O tumor primário do peritônio parietal, o mesotelioma maligno, é muito raro (Figura 4).

O pseudomixoma do peritônio, decorrente de um adenocarcinoma mucoprodutor, pode originar líquido ascítico de aspecto gelatinoso (Figura 5).

A ascite gelatinosa pode ocorrer também por ruptura de um cistoadenoma mucinoso do ovário, mucocele do apêndice ou do cisto onfalomesentérico[2].

Essas formas patológicas, consideradas benignas, ao se romperem, extravasam seu conteúdo mucinoso no interior da cavidade peritonial, juntamente com os elementos celulares que o produziram. Esse material provoca uma reação inflamatória no peritônio, e as células produtoras de muco se implantam na sua superfície, proliferam e continuam secretando. Em 1884, esse quadro final foi denominado por Werth de *Pseudomyxoma peritonei* (Figura 6).

Endometriose peritonial

A endometriose refere-se a presença de glândulas endometriais ou estroma em sítios extrauterinos, com uma prevalência estimada de 5% nas mulheres em idade reprodutiva, e pico de incidência entre 25 e 35 anos[29].

A implantação típica ocorre na pelve, mas pode se localizar em qualquer local do corpo. Os focos podem estar em qualquer área do peritônio parietal e visceral[29].

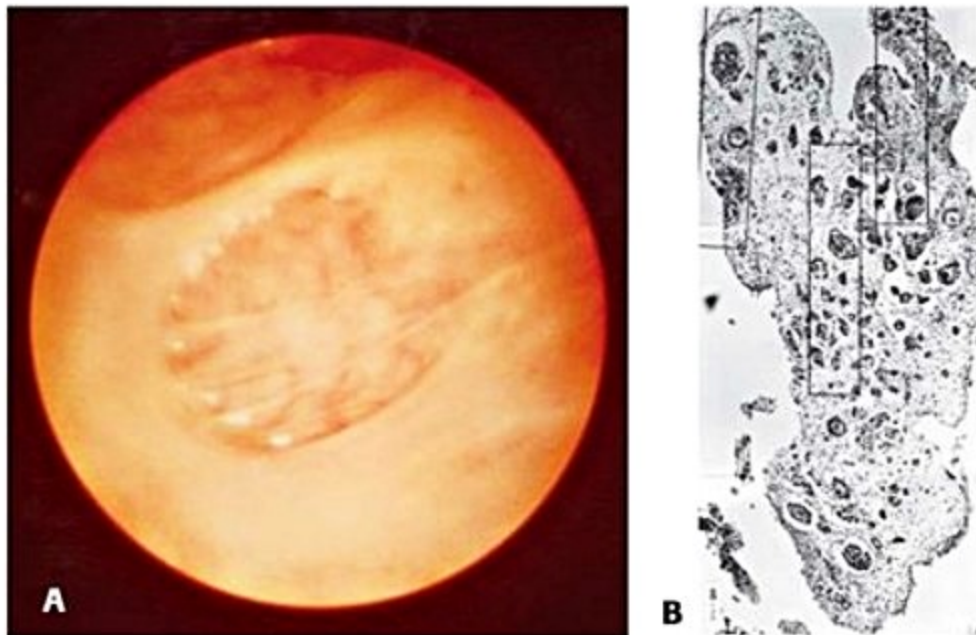



Figura 4. (A) Mesotelinoma maligno (peritônio perietal) e (B) histologia.

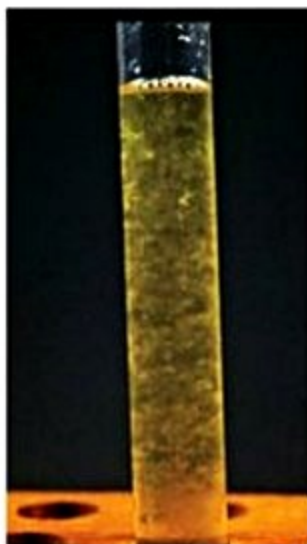



Figura 5. Líquido ascítico gelatinoso.

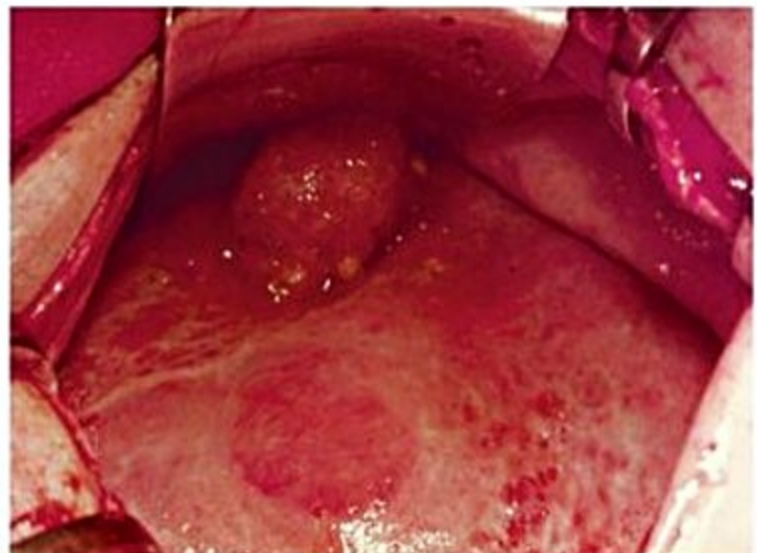



Figura 6. *Pseudomyxoma peritonei.*
Fonte: Deland.

A endometriose não tem natureza neoplásica e depende da funcionalidade do estímulo estrogênico e progesterônico.

Sintomas mais significativos são associados à dor pélvica e infertilidade. Raramente ocorre a apresentação clínica com ascite, mimetizando neoplasias ovarianas, sendo comum o aumento de marcadores tumorais nesses casos[29]. A análise do líquido ascítico mostra padrão de exsudato. O diagnóstico geralmente é feito após abordagem cirúrgica e análise histológica.

O tratamento da endometriose baseia-se na interrupção da função ovariana, seja este medicamentoso ou cirúrgico, e há risco de recidiva.

Esplenose peritonial

A esplenose peritonial refere-se à implantação, no peritônio, de fragmentos de tecido esplênico decorrentes de ruptura traumática ou cirúrgica do baço. Na grande maioria dos casos, não apresenta manifestações clínicas que possam ser detectadas acidentalmente em intervenções cirúrgicas e autópsias[30].

Fisiopatologia

Como já apontado anteriormente, a ascite está presente em quase todas as doenças peritoniais.

De modo geral, a presença de líquido ascítico na cavidade peritonial depende de dois mecanismos fisiopatológicos: alteração da pressão hidrostática e da pressão coloido-osmótica (leis de Starling).

No caso do cirrótico, em que ocorre hipertensão portal, além dos dois mecanismos citados, existe um componente renal decorrente da insuficiência renal funcional (pré-renal) e da vasodilatação arterial esplâncnica, que contribuem para a persistência da ascite nos pacientes acometidos.

Nas doenças peritoniais, ocorrem alterações das estruturas anatômicas, funcionais e histológicas do peritônio, já descritas anteriormente.

Assim, os processos infecciosos, inflamatórios, granulomatosos, neoplásicos, entre outros, lesam essas estruturas do peritônio que constituem a assim chamada unidade histangiológica do peritônio parietal.

Essa unidade histangiológica é principalmente constituída pelos capilares arteriais e venosos, linfáticos, pelo tecido intersticial e mesotélio com as células mesoteliais.

Os componentes da unidade histangiológica, quando atingidos pelas doenças peritoniais, determinam uma alteração na troca entre o líquido intra e extracelular, com alteração do fluxo normal e acúmulo de líquido na cavidade peritonial. Ocorre, portanto, um processo de exsudação de líquido para o interior da cavidade, constituindo aquilo que classicamente se denomina exsudato.

Por causa dessa troca anormal do líquido, substâncias químicas, como proteínas, colesterol, glicose, DHL, amilase e outras, estão presentes em quantidades variáveis, a depender da patologia que atinge o peritônio. As características desse líquido ascítico serão analisadas quando forem abordardos os exames complementares diagnósticos[31].

Diagnóstico

O diagnóstico das doenças peritoniais baseia-se em história clínica, exame físico, anamnese e exames complementares.

História clínica e exame físico

Nas peritonites bacterianas agudas, existe uma história de ferimentos abdominais penetrantes ou de procedimentos cirúrgicos que determinam a presença da espécie bacteriana por via transparietal. Já nas peritonites bacterianas espontâneas não há processo deflagrador inicial, apenas a história prévia de cirrose hepática e ascite. As peritonites bacterianas podem ser causadas também por perfuração de uma víscera oca, extensão direta de processo infeccioso das tubas uterinas e correntes sanguínea e linfática. A infecção peritonial pode ser generalizada ou circunscrita por aderências.

No caso da peritonite gonocócica (síndrome de Fitz-Hugh e Curtis), clinicamente ocorrem crises de dor no hipocôndrio direito e discreta hipertermia[6,7].

Existem quatro formas de peritonite tuberculosa: exsudativa, seca, encapsulante e a polisserosite. A forma exsudativa caracteriza-se pela ascite e por períodos de febre, é a mais frequente e ocorre em pessoas hipersensibilizadas. Na forma seca, a exsudação é escassa e o exame físico não revela ascite. Na forma encapsulante, um exsudato rico em fibrina leva a densas aderências que subdividem a cavidade peritonial em varias lojas, com acúmulo de líquido que se transforma em pseudocistos. A polisserosite (doença de Concato) é a forma de tuberculose em que estão comprometidos simultaneamente o pericárdio, a pleura e o peritônio, quando surgem os sintomas cardiorrespiratórios e abdominais. Pode ocorrer congestão venosa e linfática decorrente do processo constritivo do pericárdio[15].

Na peritonite blastomicótica, as alterações patológicas do peritônio podem ser determinadas pela infecção do peritônio pelo *Paracoccidioides brasiliensis* e pela linfostase decorrente do comprometimento do sistema linfático. A infecção do peritônio origina-se do intestino e dos gânglios linfáticos. As lesões dos gânglios linfáticos mesentéricos e a destruição das vias linfáticas levam à insuficiência mecânica do fluxo linfático, prejudicando a drenagem linfática dos órgãos e as estruturas abdominais[32].

Na esquistossomose, os ovos do *Schistosoma mansoni* atingem o peritônio por migração errática, produzindo um processo inflamatório granulomatoso. Nos casos de infestação peritonial maciça, os nódulos granulomatosos são numerosos, podendo conglomerar-se e formar massas de diâmetros variados. O diagnóstico é estabelecido por biópsia[18].

Na estrongiloidíase, os parasitas acomodam-se nas criptas glandulares duodeno-jejunais, determinando uma

enterite catarral. Em doentes imunodeprimidos, as larvas invadem a parede intestinal, atravessam a submucosa e a túnica muscular, atingem o peritônio, penetram nos vasos linfáticos e sanguíneos, e alojam-se em diferentes órgãos abdominais e extra-abdominais.

Das peritonites químicas, tem importância a peritonite pancreática, que é uma complicação da pancreatite crônica, por ruptura de um pseudocisto ou do ducto pancreático principal e ação enzimática no peritônio parietal, causando uma ascite pancreatogênica[33-35].

As manifestações clínicas da peritonite eosinofílica caracterizam-se por dores abdominais, ascite e, eventualmente, febre, vômito e diarreia.

A peritonite periódica (febre familiar do Mediterrâneo) caracteriza-se por crises paroxísticas de febre, dor abdominal e peritonismo, acompanhadas eventualmente de náusea, diarreia ou parada intestinal. Sintomas mais raros são cefaleia intensa, disúria ou poliúria e manifestações cutâneas (eritema, púrpura e nódulos subcutâneos). Em geral, as crises ocorrem antes dos 30 anos de idade e não raro já na infância. As crises duram de um a vários dias e se repetem em intervalos que variam entre alguns dias a muitos meses. Tem ocorrência familiar, com identificação do gene *MEFV* pelo Centro do Genoma[26,27].

No lúpus eritematoso disseminado, o paciente pode apresentar ascite quando as membranas serosas são afetadas.

As venostases e linfostases do peritônio representam um obstáculo ao fluxo venoso e linfático, como observado na cardiopatia congestiva e nas inflamações, neoplasias ou nos traumas do sistema linfático.

A carcinomatose peritonial, geralmente metástases de tumores do ovário, estômago e intestino grosso, apresentam sintomatologia relacionadas a esses órgãos.

Dores, hemorragias e emagrecimento nos casos de tumores primários do estômago e do intestino grosso, assim como queixas ginecológicas dos tumores de ovário são relatadas nas histórias desses pacientes, antes do aparecimento da ascite, o que já indica um comprometimento peritonial generalizado por esses tumores[2].

Pseudomixoma do peritônio é a carcinomatose peritonial produzida por um adenocarcinoma mucoprodutor pode originar líquido ascítico de aspecto gelatinoso. A ascite com o mesmo aspecto pode decorrer também de ruptura de um cistoadenoma mucinoso do ovário, mucocele do apêndice ou de cisto onfalomesentérico. Essas formações consideradas benignas, ao se romperem, extravasam seu conteúdo mucinoso no interior da cavidade peritonial, juntamente com os elementos celulares que o produziram.

Exames complementares

Apesar de todo progresso da tecnologia moderna, principalmente dos variados métodos de imagem, como a ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, PET-CT e outros, a laparoscopia diagnóstica complementada com a biópsia peritonial continua sendo o método mais importante para o diagnóstico definitivo de suas diversas doenças[36,37].

Quando da presença da ascite, o estudo bioquímico, citológico e bacteriológico, mais cultura do líquido ascítico, são imprescindíveis para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia de cada uma dessas doenças.

Exames gerais de sangue devem ser realizados para avaliar o estado geral do paciente em cada caso.

No caso das peritonites bacterianas agudas, o exame laparoscópico revela hiperemia do peritônio com acentuação do desenho vascular e presença de exsudato fibrinopurulento (Figura 7). Nos esfregaços do exsudato, são observadas numerosas células polimorfonucleares e bactérias, enquanto a biópsia peritonial mostra intenso infiltrado polimorfonuclear.

Na peritonite gonocócica, a laparoscopia observa processo inflamatório do peritônio parietal localizado no quadrante superior direito do abdome e sinais de periepatite, com bridas filiformes entre a superfície de fígado e o diafragma. O exame bacteriológico do exsudato peritonial pode identificar os diplococos gram-negativos.

Na peritonite tuberculosa à laparoscopia, o peritônio apresenta hiperemia, acentuação do desenho vascular, sufusões hemorrágicas e numerosos nódulos que podem atingir vários milímetros de diâmetro. A fibrina que se deposita na superfície do peritônio pode encobrir os nódulos, sepultando-os (Figura 8).

Entre as vísceras e a parede abdominal, formam-se bridas e aderências. A biópsia peritonial fornece espessa camada de fibrina em organização ou já organizada. Um achado que pode levantar forte suspeita do processo tuberculoso é a presença de focos de necrose no interior da fibrina organizada. Para o diagnóstico seguro, é desejável que se demonstre a presença de bacilos álcool-ácido resistentes por meio da coloração de Ziehl-Neelsen.

No caso da peritonite blastomicótica, o processo inflamatório peritonial é do tipo granulomatoso, semelhante ao da tuberculose, porém o exame histopatológico de

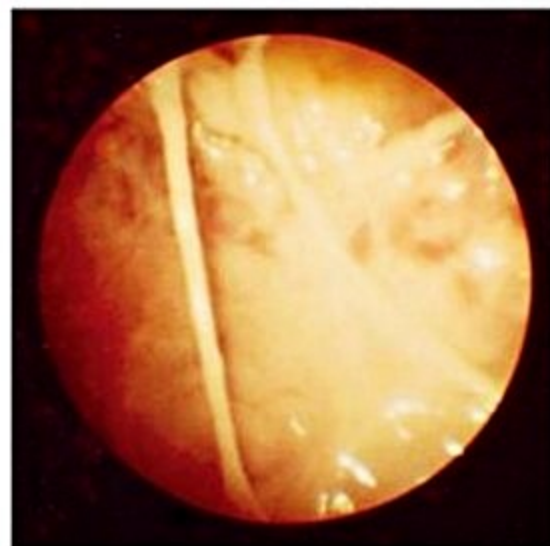



Figura 7. Peritonite bacteriana aguda (peritônio parietal).

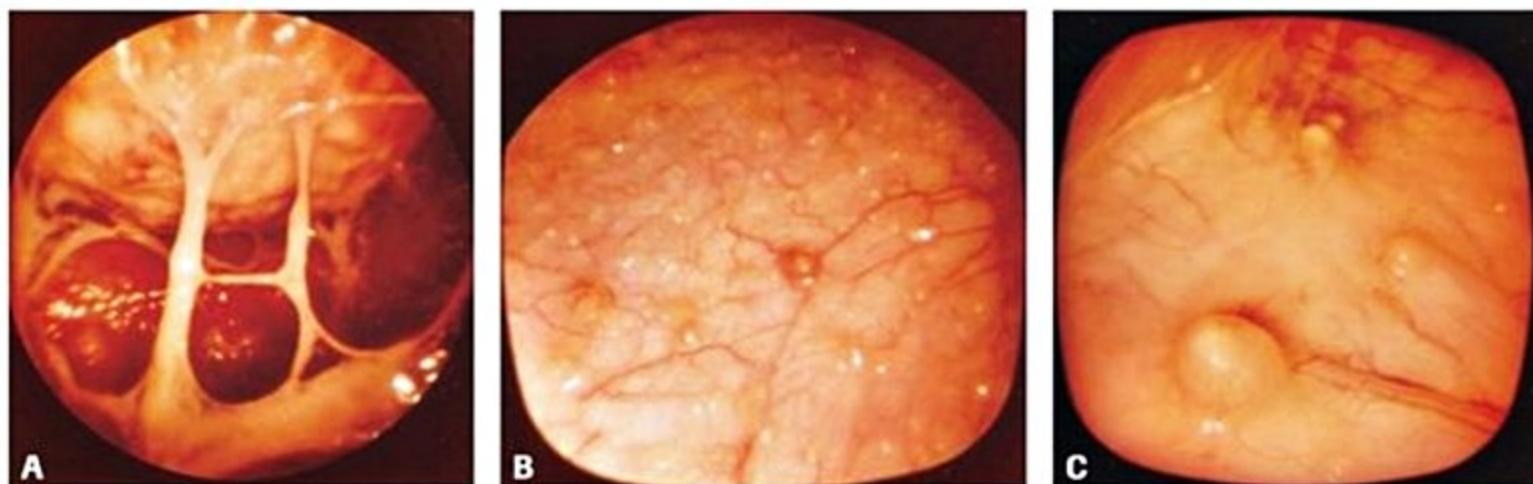



Figura 8. A, B, e C: peritonite tuberculosa.

material obtido por biópsia pode revelar o aspecto de peritonite granulomatosa, com células gigantes e presença de fungos ou de peritonite fibrinosa por linfostase.

As peritonites parasitárias apresentam macroscopicamente, ao exame laparoscópico, aspectos variados, dependendo do agente etiológico. Assim, na esquistossomose, as lesões peritoniais apresentam-se como pequenos nódulos de cor esbranquiçada ou nacarada. No caso da infestação peritonial maciça, esses nódulos são numerosos e podem ser confluentes, formando massas de vários centímetros de diâmetro. O diagnóstico é feito, entretanto, pela biópsia, que mostra tecido granulomatoso com os ovos do parasita.

Na enterobiose peritonial, os vermes e os ovos produzem no peritônio um processo inflamatório granulomatoso, na forma de nódulos, que histologicamente consistem em granulomas que englobam ovos e restos do parasita[20].

Na estrongiloidíase, o exame histológico do peritônio pode revelar peritonite fibrinosa com focos de reação granulomatosa e larvas do parasita, que, às vezes, podem ser encontradas no líquido ascítico[19].

A peritonite pancreática, como exemplo de peritonite química, por substância do próprio organismo, mostra à laparoscopia peritônio hiperemiado com acentuação do desenho vascular e com sufusões hemorrágicas, e, às vezes, pequenas manchas brancas ou amareladas, que correspondem aos focos de esteatonecrose (Figura 9).

Figura 9. Peritonite pancreática.

Fragmentos de biópsia mostram histologicamente infiltrado linfoplasmocitário, processo degenerativo das fibras colágenas e elásticas, dilatação dos vasos venosos e capilares, pigmento hemossiderótico e, eventualmente, focos de esteatonecrose (Figura 10).

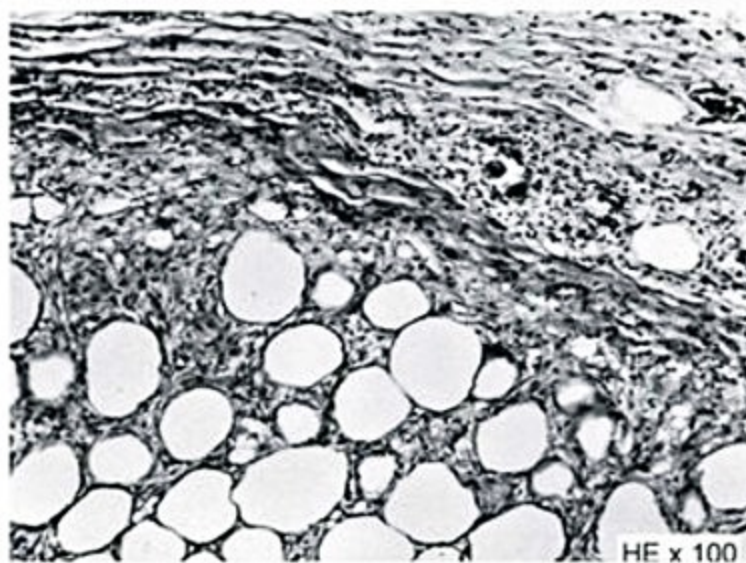



Figura 10. Esteatonecrose (peritonite pancreática).

Na doença de Whipple, o peritônio pode também apresentar aspecto macroscópico semelhante ao da tuberculose, mas o exame histopatológico do peritônio revela presença de partículas citoplasmáticas PAS positivas nos macrófagos e nas células mesoteliais[22].

Na peritonite eosinofílica, o exame citológico do líquido ascítico revela a presença de numerosas células eosinofílicas.

A peritonite periódica apresenta, durante as crises, peritônio com aspecto de processo inflamatório agudo[26,38,39]. O exsudato é estéril e contém grande número de neutrófilos. Fora das crises, o peritônio apresenta aspecto normal.

O exame laparoscópico do lúpus eritematoso disseminado no peritônio pode mostrar acentuação do desenho vascular, com dilatações segmentares dos vasos (Figura 11), diminuição da sua transparência, exsudato fibrinoso e aderências.

Ao exame histopatológico, o peritônio apresenta-se irregularmente espessado, com depósito de fibrina em diferentes fases de organização na sua superfície. Há um infiltrado de células constituído principalmente de linfócitos, células plasmáticas e histiócitos. As fibras colágenas estão irregularmente entumecidas, com áreas de esclerose, e as arteríolas apresentam espessamento da parede, proliferação endotelial e pontos de vasculite produtiva.

A venostase manifesta-se ao exame laparoscópico por acentuação do desenho vascular, presença de pequenas sufusões hemorrágicas, ingurgitamento de vasos venosos, opacificação da serosa e depósito de fibrina na sua superfície. Histologicamente, o aspecto é de peritonite fibrinosa, congestão vascular sanguínea e linfática e presença de pigmento hemossiderótico.

Na linfostase peritonial, a laparoscopia mostra dilatação e regurgitamento dos vasos linfáticos. Os coletores linfáticos da cápsula hepática e do ligamento falciforme tornam-se nitidamente visíveis. Pequenos cistos linfáticos podem ser notados na cápsula hepática e esplênica[40].

Na carcinomatose peritonial, as lesões apresentam à laparoscopia aspectos variados. Na fase inicial, verificam-se grânulos pequenos ou manchas esbranquiçadas, com a fina rede vascular ao seu redor. À medida que crescem, as metástases assumem as formas de nódulos ou placas (Figura 12).

Os nódulos podem estar agrupados numa ou mais áreas, ou espalhados difusamente por todo peritônio, variando de tamanho. Eles são friáveis, gelatinosos ou de consistência firme, com cor avermelhada ou esbranquiçada. Às vezes, formam-se extensas aderências que se parecem macroscopicamente com a forma plástica da tuberculose peritonial. O exame histopatológico do tecido peritonial, obtido por biópsia, é de extrema importância para o diagnóstico definitivo (Figura 13).

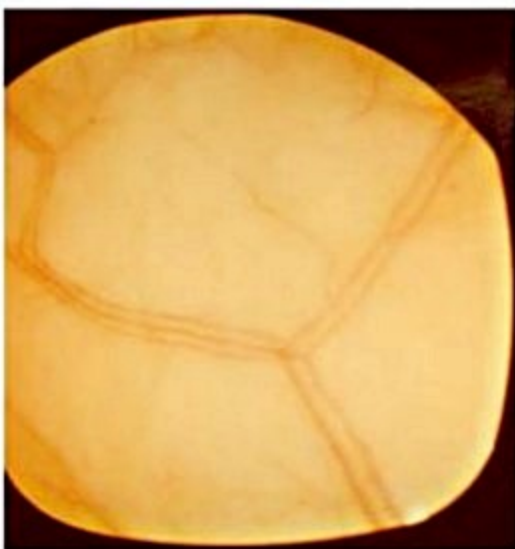



Figura 11. Lúpus eritematoso (peritônio).

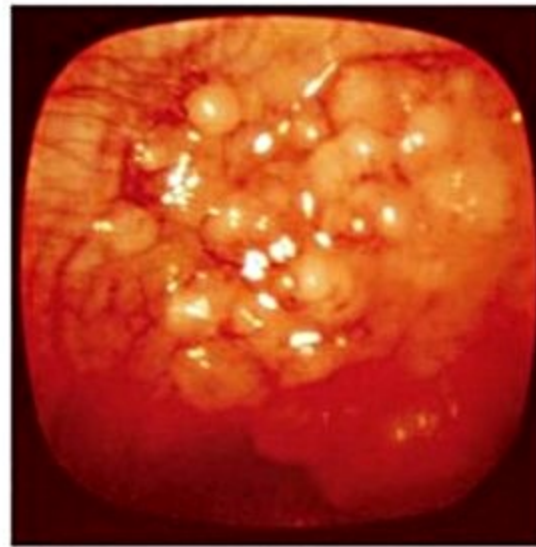



Figura 12. Carcinomatose peritonial.

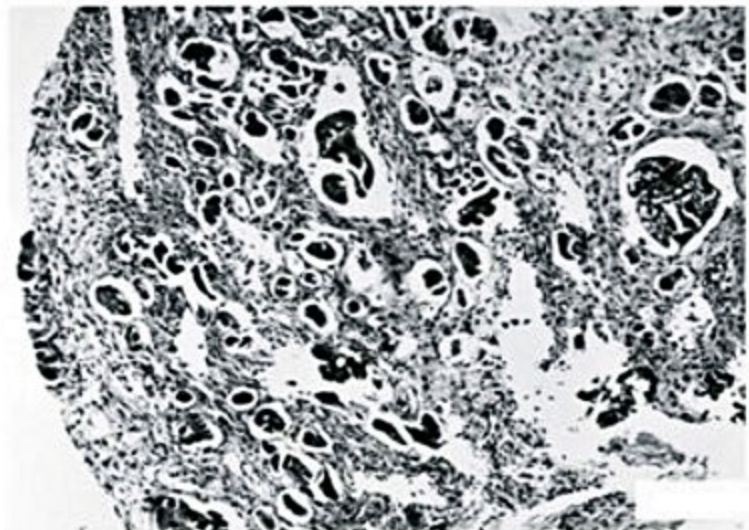



Figura 13. Carcinomatose (aspecto histológico).

No pseudomixoma do peritônio, na fase inicial do processo, a laparoscopia pode mostrar reação inflamatória do peritônio e eventualmente cisto ou mucocele da qual provém a secreção mucosa. Na fase avançada, a laparoscopia é de difícil execução, em razão das densas aderências que se formam. A biópsia peritonial assume importância para o diagnóstico diferencial, revelando um processo granulomatoso do tipo corpo estranho e a presença de células epiteliais cilíndricas altas, com núcleo basal e citoplasma claro, sem atipias, e não invasivas[37].

Na endometriose, a laparoscopia se apresenta como pequenos nódulos arroxeados, mais evidentes no último terço do ciclo menstrual. Frequentemente, observa-se sangue na escavação vesicouterina. O exame histopatológico pode revelar o implante endometrial.

Na esplenose, os nódulos arroxeados em número variado revelam ao exame histopatologico tecido esplênico de aspecto normal.

Como apontado anteriormente, a ascite presente em quase todas as doenças do peritônio deve ser cuidadosamente avaliada, e o estudo do líquido ascítico é funda-

mental para diagnosticar a etiologia das diversas doenças peritoniais e compreender melhor a fisiopatologia de cada uma delas.

Assim, o líquido ascítico presente na cavidade peritonial, entre o folheto parietal e visceral do peritônio, pode ter aspectos muito variados (Figura 14).

Macroscopicamente, o líquido ascítico pode apresentar aspecto cristalino (Figura 14 B); amarelo-citrino (Figura 14 D); amarelo-turvo, hemorrágico (Figura 14 A); quiloso (Figura 14 C); ou mesmo gelatinoso (ver Figura 5).

O líquido hemorrágico aparece em alguns casos de peritonite tuberculosa e na maioria das carcinomatoses peritoniais, e o líquido quiloso (ou leitoso) está presente em todas as situações em que ocorre comprometimento do sistema linfático.

Pode-se também medir a densidade do líquido ascítico que, nas doenças peritoniais, apresenta-se mais alta, quando comparada com outras doenças que causam ascite, como na cirrose e na insuficiência cardíaca.

O líquido gelatinoso caracteriza, principalmente, o pseudomixoma do peritônio.

O estudo bioquímico do líquido ascítico deve ser estudado para caracterizar as diversas doenças peritoniais. Muitas substâncias já foram estudadas, mas as mais importantes no diagnóstico diferencial são proteínas, colesterol, glicose, mucoproteínas, amilase e deidrogenase lática[4,31].

Pode-se dosar a adenosina de aminase (ADA) quando se suspeita de tuberculose peritonial e o antígeno carcinoembriogênico (CEA) nos casos de carcinomatose.

O estudo dessas substâncias bioquímicas permite estabelecer um perfil bioquímico característico de cada doença. As Figuras 15 e 16 representam o perfil bioquímico de algumas das mais frequentes doenças do peritônio, como a carcinomatose peritonial, a peritonite tuberculosa e a ascite da pancreatite crônica, que determina um processo inflamatório no peritônio parietal.

Como se pode observar nesses gráficos, os níveis de proteínas e de colesterol, assim como as mucoproteínas, apresentam valores bastante elevados quando comparados com o líquido ascótico presente na cirrose hepática. No caso de pancreatite crônica, os níveis de amilase no líquido ascítico são bastante elevados. A DHL apresenta valores elevados tanto na peritonite tuberculosa como na carcinomatose peritonial, sendo bem mais elevada nesta última.

Figura 14. Líquido ascítico hemorrágico: (A) cristalino, (B) amarelo, (C) citrino e (D) quiloso.

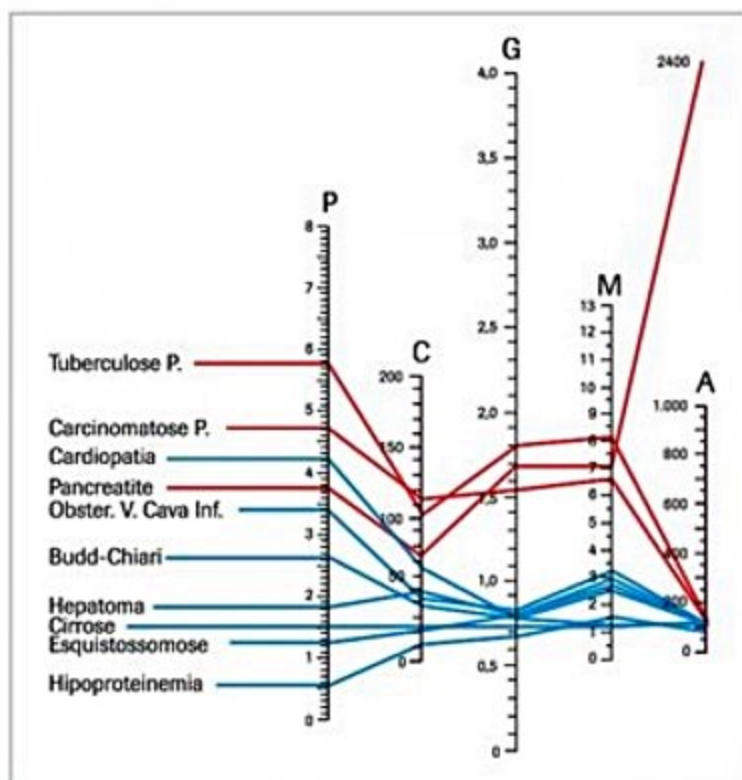



Figura 15. Perfil bioquímico do líquido ascítico (proteínas, colesterol, glicose, mucoproteínas, amilase).

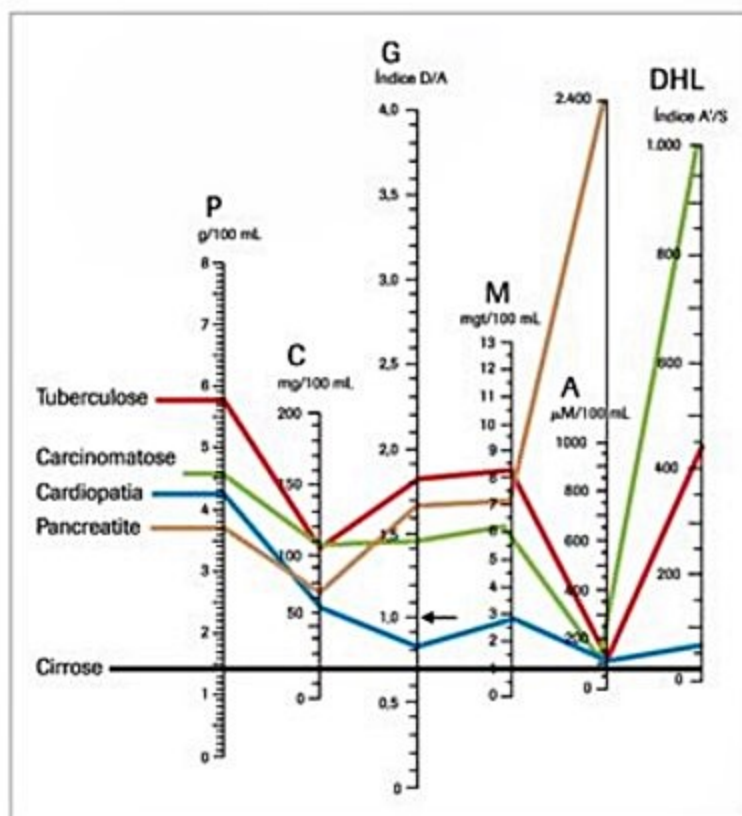



Figura 16. Perfil bioquímico do líquido ascítico nas doenças mais comuns, comparado à cirrose.

Em 1957, Wroblewski[41] foi o primeiro autor a recomendar a determinação da atividade da deidrogenase lática para o diagnóstico de derrames serosos neoplásicos, observando que estes frequentemente apresentavam valores mais elevados do que os derrames de origem não neoplásica.

Bitelman et al.[42] publicaram o estudo da dosagem da deidrogenase lática no líquido ascítico de 12 pacientes com peritonite tuberculosa e 12 doentes com carcinomatose peritonial, e verificaram os valores mais elevados nos processos neoplásicos.

Polak et al.[32] estudaram, em extensa casuística do HCFMUSP, o significado diagnóstico do adequado exame do líquido ascítico.

O líquido ascítico deve ser avaliado também por meio do exame citológico. O estudo da citologia dos derrames serosos teve seu início na segunda metade do século XIX, principalmente por meio dos trabalhos de Ehrlich[43] em 1880. Pascassio et al.[37] publicaram, em 1983, um estudo sobre a contagem diferencial dos leucócitos e a pesquisa de células neoplásicas no líquido ascítico.

O estudo do líquido ascítico deve ser complementado com exame bacteriológico e cultura, principalmente nos casos de peritonite espontânea e na peritonite tuberculosa para a identificação do bacilo de Kock[44] e bacilo álcool-ácido resistente, por meio da coloração de Ziehl-Neelsen. Os ovos de *Schistosoma mansoni* e de *Enterobius vermiculares* podem ser, ocasionalmente, encontrados no líquido ascítico de portadores dessas doenças. Larvas de *Strongyloides* também já foram encontradas em formas maciças da estrongiloidíase peritonial.

Tratamento

O tratamento das doenças peritoniais visa, principalmente, combater o agente etiológico e as causas de cada uma delas, de modo que a ascite presente na maioria delas e os outros sintomas que a acompanham desapareçam. Naqueles casos em que a cura não é completa, o objetivo do tratamento é controlar os sintomas da melhor maneira possível, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Por causa da grande variedade de patologias peritoniais com ascite, será apresentado, a seguir, o tratamento daquelas entidades mais frequentes na prática médica, para facilitar a abordagem dessas doenças pelo clínico geral e pelos gastroenterologistas clínicos e cirúrgicos.

Peritonite bacteriana espontânea

O tratamento é baseado na antibioticoterapia empirica de largo espectro, assim que o diagnóstico é estabelecido pela análise do líquido ascítico, antes mesmo dos resultados das culturas. A antibioticoterapia com cefalosporina de terceira geração, preferencialmente cefotaxima administrada na dose de 2 g ao dia. É indicado ajuste para função renal em pacente com alteração de *clearance* de creatinina[45]. Tratamento oral com ofloxacino na dose de 400 mg duas vezes ao dia, é indicado em casos selecionados de pacientes assintomáticos[46].

Pacientes com bacterascite que progridem para PBE comumente apresentam-se sintomáticos, sendo a febre o sinal mais comum[12]. O tratamento deve ser iniciado nos pacientes que estiverem sintomáticos[47]. Quando houver ausência de sintomas, a paracentese com análise de líquido ascítico deve ser repetida em 48 horas, e em contagem de PMN > 250/mm^3 o tratamento está indicado[47].

O controle de tratamento com repetidas punções para avaliação da celularidade de líquido ascítico não é comumente indicada.

A disfunção renal é comum em pacientes cirróticos que cursam com PBE, podendo se desenvolver em até 30 a 40% deles. Esse risco pode ser reduzido com uso de albumina intravenosa[48]. Estudos mais recentes indicam expansão volêmica com albumina na dose de 1,5 g/kg no primeiro dia e 1 g/kg no terceiro dia para pacientes que apresentem os seguintes critério: creatinina >1 mg/dL, ureia >30 mg/dL, ou bilirrubina total > 4 mg/dl[49].

Peritonite tuberculosa

O tratamento da peritonite tuberculosa é praticamente o mesmo que se utiliza para outras formas de tuberculose. Para evitar o desenvolvimento de resistência, os pacientes com tuberculose clínica precisam ser tratados com pelo menos duas drogas bactericidas que agem por mecanismos diferentes. As drogas mais utilizadas são divididas pela OMS em cinco grupos, e as drogas de primeira linha incluem o grupo um, que serão vistas a seguir:

A isoniazida (INH)[50] é bactericida que penetra rapidamente nas células do corpo e também no líquido cefalorraquidiano (LCR). Sua absorção oral é alterada por presença de alimentos e uso de antiácidos. A maior parte da droga é excretada intacta pelo rim. Efeito hepatotóxico é comum, reversível com sua suspensão, com o aumento assintomático de transaminases podendo ocorrer em até 20% dos pacientes, de forma precoce pela adaptação hepática[51]. A presença de doença hepática prévia pode requerer ajuste da dose. Pacientes com náuseas, vômitos e icterícia decorrentes do uso da droga devem ser acompanhados com a dosagem de testes de função hepática. A neuropatia periférica pode ser evitada pela associação com piridoxina, e pacientes idosos, crianças, diabéticos, desnutridos, HIV, mulheres grávidas e portadores de insuficiência renal são mais propensos à esse efeito. Reações alérgicas cutâneas, LES induzido por droga e febre são mais raros.

A rifampicina (RIF)[50] também é bactericida, bem absorvida, penetra nas células e no LCR, age rapidamente contra a grande população extracelular de bacilos da TB, e tem alta metabolização hepática. A hepatotoxicidade é comum, principalmente em indivíduos que apresentam alguma predisposição, como o uso concomitante de outras drogas hepatotóxicas, por exemplo a isoniazida[51]. Prurido com ou sem *rash* cutâneo pode ocorrer, nem sempre relacionado à reação de hiperssensibilidade à droga, sendo sua continuidade possível. Os pacientes devem ser avisados que poderá ocorrer mudança de coloração em fluidos, como saliva e lágrima. Outros efeitos tóxicos como febre, trombocitpenia, anemia hemolítica, são raros.

A pirazinamida (PZA)[50] é uma droga de provável efeito bacteriostático, com mecanismo de ação não comple-

tamente compreendido. Apresenta boa absorção oral e distribuição adequada por todos os tecidos, destacando-se alta concentração pulmonar. É necessário o ajuste de dose na presença de disfunção renal. Pode cursar com efeitos gastrintestinais, fadiga e mal-estar. Efeitos cutâneos são raros, e lesão hepática ocorre principalmente na associação com outros agentes hepatotóxicos.

O etambutol (EMB)[50] é uma droga com atividade bacteriostática, agindo no bloqueio da formação da parede celular e pode agir em sinergismo com o etambutol. Seu efeito contra micobacterias não tuberculosas é variável. Tem absorção oral adequada, porém reduzida pela ingesta simultânea ao hidróxido de alumínio. Tem ampla destruição nos tecidos, porém baixa concentração em meninges não inflamadas. É parcialmente metabolizado no fígado, com excreção intacto na urina em 50 a 80%. Necessário ajuste no caso de insuficiência renal.

O protocolo atual recomenda quatro drogas, administradas juntas duas vezes ao dia, durante dois meses. Os quatro meses seguintes são uma combinação da terapia com INH e RIF[52]. As alterações laboratoriais que indicam tuberculose ativa se normalizam com três meses de tratamento. O uso de corticosteroides permanece controverso e atualmente não é indicado.

Carcinomatose peritonial

Por tratar-se de uma neoplasia geralmente metastática de tumores primários dos ovários, do estômago ou do intestino grosso (cólons), a conduta terapêutica constitui um conjunto de medidas cirúrgicas e clinicas, com o objetivo de obter cura ou a melhora da qualidade de vida do paciente. O tratamento cirúrgico visa extirpar o tumor primário e possíveis gânglios regionais comprometidos, associado ao tratamento quimioterápico e radioterápico, de acordo com cada caso. Como é constante a descoberta de novos quimioterápicos e grande o avanço das técnicas de radioterapia, os pacientes com carcinomatose peritonial, assim como qualquer neoplasia, devem ser cuidadosamente avaliados por experientes oncologistas, para manipular adequadamente o uso e as doses dos quimioterápicos, assim como radioterapeutas atualizados no manuseio das novas técnicas. O Dr. Paul H. Sugarbaker[53], do Washington Cancer Institute, uma das maiores autoridades em tratamento da carcinomatose peritonial, vem há anos realizando a periniectomia e quimioterapia hipertérmica intraperitonial, tendo publicado vários estudos em que apresenta resultados muito interessantes, especialmente no pseudomixoma peritonial, sugerindo que este é o tipo de tumor de eleição para usar esse método.

O mesotelioma maligno do peritônio também deve ser tratado com quimioterapia, mas, por se tratar de um tumor raro, não há na literatura significativos dados estatísticos.

Peritonite pancreática

Como a formação da ascite na pancreatite crônica é decorrente de ruptura de um pseudocisto ou de ruptura do duto pancreático principal, o tratamento deve ser essencialmente cirúrgico para corrigir as causas, o que determina o desaparecimento completo da ascite. Equipes cirúrgicas que se dedicam ao tratamento de doenças do pâncreas têm apresentado bons resultados, principalmente no HCFMUSP.

Considerações finais

A ascite é o sintoma – e o sinal – presente em quase todas as doenças crônicas do peritônio parietal. Em razão da grande variedade de doenças peritoniais, elas foram apresentadas individualmente quanto à etiologia, fisiopatologia, quadro clínico, exames complementares e tratamento.

Verifica-se que a ascite, quando presente, tem características diferentes, de acordo com a etiologia e a fisiopatologia (Figura 17).

A história clínica e o exame físico do paciente são fundamentais para a suspeita de doença peritonial e para o diagnóstico diferencial.

A laparoscopia complementada pela biópsia peritonial e o estudo do líquido ascítico são os métodos complementares mais importantes para o diagnóstico definitivo das doenças do peritônio, assim como para se obter melhor compreensão da sua fisiopatologia.

Estudos comparativos dos métodos de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, com a laparoscopia podem demonstrar a vantagem deste método para o diagnóstico definitivo das doenças do peritônio, quando complementado com a biópsia peritonial.

O estabelecimento da etiologia, da fisiopatologia e do quadro clínico, além de ser importante para o diagnóstico, é fundamental para o tratamento adequado das patologias do peritônio.

Foi mostrado que o estudo do perfil bioquímico do líquido ascítico, a citologia, a bacteriologia e a cultura devem sempre ser realizados nas doenças peritoniais com ascite.

Apesar da grande variedade de doenças peritoniais que se manifestam com a presença de ascite, somente algumas são as mais frequentes na prática clínica, por isso devem sempre ser lembradas no diagnóstico diferencial.

Assim, a peritonite tuberculosa, a carcinomatose peritonial secundária a tumores malignos dos ovários, do estômago e do intestino grosso e a pancreatite crônica são as três situações que devem ser consideradas pelo clínico sempre que o paciente apresentar ascite como uma das manifestações do seu quadro clínico.

Em regiões geográficas em que são muito frequentes as parasitoses intestinais, estas devem ser lembradas como causas de peritonite com ascite, como a estrongiloidíase.

Verificou-se que o líquido ascítico apresenta características macroscópicas diversas, nas diferentes enfermidades do peritônio, principalmente quanto à sua coloração, por isso deve-se estar atento também a esse dado simples e prático.

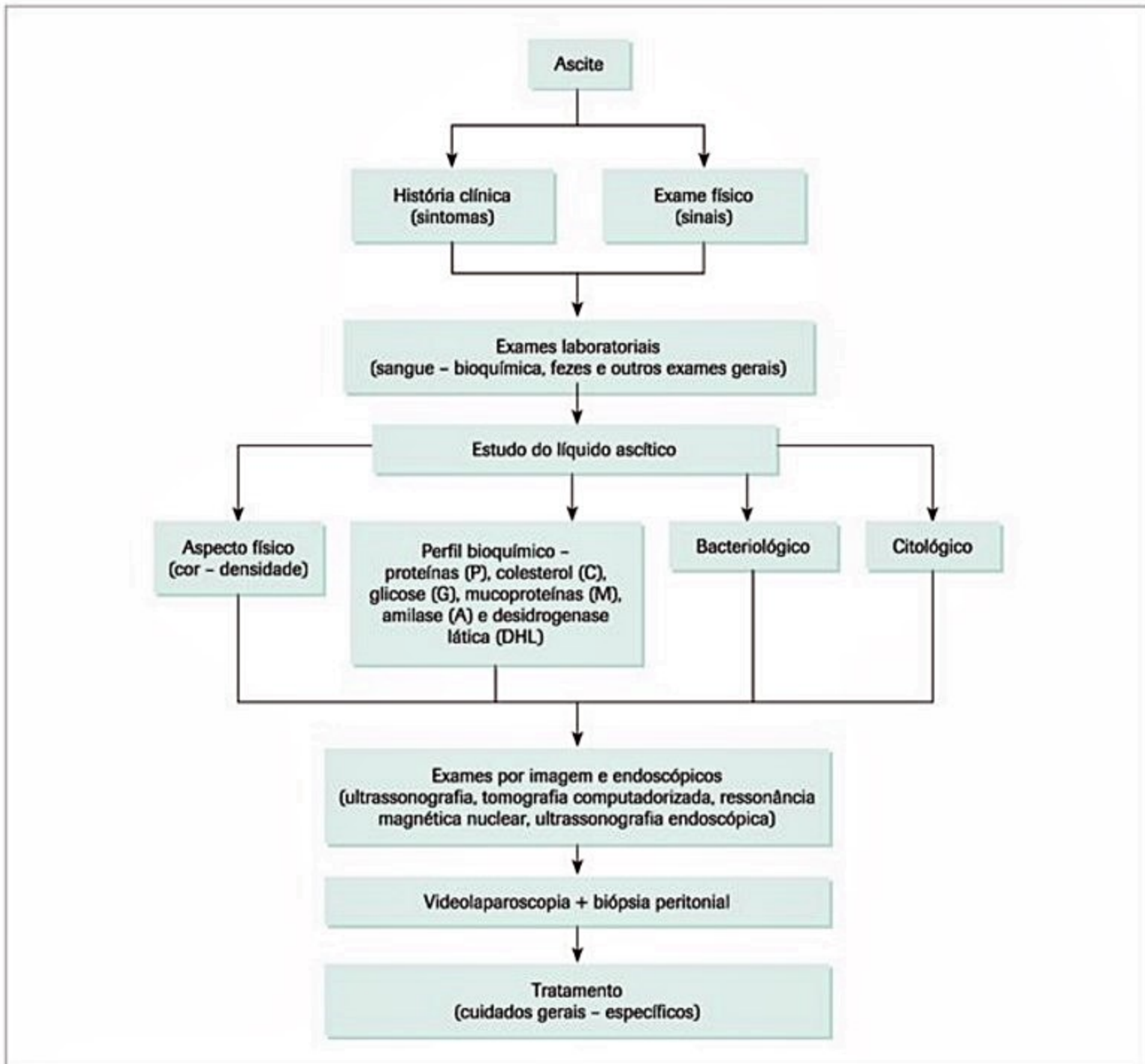



Figura 17. Diagnóstico da ascite.

O tratamento das doenças do peritônio mais frequentes na clínica médica é apresentado de modo a facilitar a conduta dos gastroenterologistas clínicos e cirúrgicos.

Referências bibliográficas

1. Bitelman B. História da laparoscopia. Boletim da Federação Brasileira de Gastroenterologia. Gastren. 2002;13(4).
2. Polak M, França LCM. Chronic pancreatitis with massive ascites. Digestion. 1968;1:295.
3. Lahiri VL, Elhence BR, Agarwai BM. Balantidium peritonitis diagnosed on cytologic material. Acta Cytol. 1977;21:123.
4. Curtis AH. A cause of adhesions in the right upper quadrant. J Amer Med As. 1930;94:1221.
5. Fitz-Hugh Jr T. Acute gonococcic perihepatitis – a new syndrome of right upper quadrant abdominal pain in young women. Rev Gastroent. 1936;3:125.
6. Courtice FC. Ascites: the role of the lymphatics in accumulation of ascitic fluid. Med J Aust. 1959;46:945.
7. Fitzgerald TB, Mainwaring AR, Ahmed A. Pelvic peritoneal oxyuriasis simulating metastatic carcinoma; a case report. J Obstet Gynaec Brit Cwlth. 1974;81:248.
8. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. J Hepatol. 2000;32:142-53.
9. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. Hepatology. 2002;35:140-8.
10. Lippi G, Danese E, Cervellin G, Montagnana M, Laboratory diagnostics of spontaneous bacterial peritonitis. Clin Chim Acta. 2014;430:164-70.
11. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. Semin Liver Dis. 2008;28:26-42.
12. Pelletier G1, Lesur G, Ink O, Hagege H, Attali P, Buffet C, Etienne JP. Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis? Hepatology. 1991;14(1):112-5.
13. Mehta JB, Dutt A, Harvill L, Mathews KM, Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era. Chest. 1991;99(5):1134.
14. Tang LC, Cho HK, Wong Taam VC, Atypical presentation of female genital tract tuberculosis, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1984;17(5):355.
15. Bitelman B, Silva MD, Rafih DBBL, Faria RM, Bettarello A, Polak M. Peritonite tuberculosa; estudo de 100 casos. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo. 1981;36:244.
16. Isenberg JI, Gilbert SB, Pitcher HL. Ascites with peritoneal involvement in Whipple's disease; report of a case. Gastroenterology. 1971;60:305.
17. Kinmonth JB, Taylor BM. Chylous reflux. Brit Med J. 1964;1:529.

18. Lewin K, Maccarthy LJ. Peritoneal encapsulation of the small intestine. Gastroenterology. 1970;59:270.
19. Brown P, Baddeley M, Read AE, Davvies JD, Mcgarry J. Sclerosing peritonitis, an unusual reactions to a beta-adrenergic blocking drug (practolol). Lancet. 1974;2:1477.
20. Polak M, Bitelman B. Doenças do peritônio. Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo. 1992;47(4):190-9.
21. Lumb G. Peritoneal pseudo-tubercles in schistosomiasis. J Path Bact. 1954;67:612.
22. Hunt CA, Papermaster TC, Nelson EN, Krivit W. Eosinophilic peritonitis; report of two cases. J Lancet. 1967;87:473.
23. Harty RF. Sclerosing peritonitis and propranolol. Arch Intern Med. 1978; .138:1424.
24. Bragard M, Paraf A, Caroli J. A propos d'un cas d'ascite chyleuse de l'adulte secondaire a une pancréatite chronique. Rev Med Chir M Foie. 1961;36:195.
25. França LCM, Polak M, Costa ACT da. Aspectos histopatológicos do tecido obtido pela biópsia peritonial na peritonite tuberculosa. Rev Hosp Clín Fac Med. São Paulo. 1971;26:61.
26. 26. Debray C, Paolaggi JA, Marche C, Mignon M, Mugnier B. Le péritoine dans la maladie périodique; etude laparoscopique et biopsique (à propôs de sept observations) Bull Soc Med Hosp. 1968;119:915.
27. Sjövall A, Akerman M. Peritoneal granulomas in women due to the presence of enterobius & oxyuris vermicularis. Acta Obstet Gyn Scand. 1968;47:361.
28. Kerdiles Y, Etienne P, Murie N, Feuillu J, Kerisit J. La splénose: autotransplantation du tissue splénique; à propos d'une observation. Ann Chir. 1970;24:669.
29. Vercellini, P. et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:261-75.
30. Jensen NM, Babion BM. Ascites due to chronic pancreatitis. J Amer Med Ass. 1967;201:488.
31. Polak M, Faria RM. Cistos linfáticos no peritônio parietal: significado diagnóstico em laparoscopia. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo. 1976;31:345.
32. Polak M, Costa ACT da, Bitelman B, Faria RM, Miranda CR, Bettarello A. Valor diagnóstico do perfil bioquímico (proteínas totais, colesterol, glicose, mucoproteínas e amilase) do líquido ascítico. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo. 1978;33:186.
33. Barua RI, Villa F, Steigmann F. Massive ascites and pancreatitis. Amer J Dig Dis. 1962;7:900.
34. Japp HH, Moraes WC, Rabello FM, Miziara HL. Balantidiose: apresentação de um caso com perfuração intestinal. Rev Ass Méd Bras. 1972;18:129.
35. Polak M, Faria RM. Diseases of the limphatic system and disturbances of the limph flow in the abdominal region studied by means of laparoscopy and peritoneal biopsy. In: Földi M, Casley-Smith JR. Limphangiology. Stutgart: Schattauet; 1982.
36. Costa ACT da, Ulson CM, Polak M. Pesquisa de microbactérias no líquido ascítico pela cultura em meio líquido de Dubos. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1962;31:152.
37. Pascassio MA, Bitelman B, Pozzani VPR, Rafih DBBL, Polak M. Contagem diferencial dos leucócitos e pesquisa de células neoplásicas no líquido ascítico. GED. 1983;2:3.
38. Ehrenfeld EN, Eliakim M, Rachmilewitz M. Recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever; periodic disease); a report of fifty five cases. Amer J Med. 1961;34:107.
39. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Famileal Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. Amer J Med. 1967;43:227.
40. Polak M. Biopsy of the peritoneum. Gut. 1966;7:203.
41. Wroblewski F, Ladue JS. Lactic dehydrogenase activity (DHL) in blood. Proc Soc Exp Biol Med. 1955;90:210-3.
42. Bitelman B, Rafih DBBL, Silva MD, Polak M. Valor diagnóstico da determinação da atividade de deidrogenase lática no líquido ascítico. Rev Hosp Clín Fac Méd S Paulo. 1980;35(5):223-60.
43. Erlich P. Beiträge Zur Ätiologia und histologie pleuritischer exsudate. Charité Ann. 1880;7:199.
44. Cardoso RA de A. Estrongiloidíase na infância: estudo anatomopatológico de cinco casos. J Pediat. 1059;24:383.
45. Runyon BA. AASLD Practice guideline: management of adult patients with ascites due to cirrhosis: Update 2012. Hepatology. 2013.
46. Navasa M, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology. 1996;111(4):1011.
47. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology. 1990;12(4 Pt 1):710-5.
48. Follo JM, Llovet M, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. Hepatology. 1994;20:1495-501.
49. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. Gut. 2007;56:597-9.
50. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Saag MD, Chambers HF (eds.). Stanford guide to antimicrobial therapy. 44th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2014.
51. Saukkonen JJ, e al. An official ATS atatement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:935-52.
52. WHO. Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. 2010. Disponível em: http://www.who.int.
53. Sugarbaker PH. Reported impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. 2008.

Icterícia 20

Marina Pamponet Motta
Flair José Carrilho
Suzane Kioko Ono

SUMÁRIO

Introdução

Icterícia é um sinal propedêutico, caracterizado pela coloração amarelada da pele, esclera e membranas mucosas, causada pelo pigmento bilirrubina, e é uma apresentação comum de doença hepatobiliar. A coloração amarelada torna-se perceptível quando a bilirrubina plasmática eleva-se acima de 3 mg/dL. Por outro lado, quando a bilirrubinemia está em queda, pode-se observar a persistência da icterícia com valores de bilirrubina em torno de 1,5 mg/dL. Isso se deve ao fato de que, para ser clinicamente evidente, a bilirrubina deve ligar-se a escleroproteínas da pele e das mucosas, em um processo que requer 1 a 2 dias. Entretanto, a eliminação do pigmento fixado nos tecidos é mais lenta e gradual.

A hiperbilirrubinemia pode decorrer de defeitos em qualquer uma das etapas do metabolismo da bilirrubina e é classicamente dividida em conjugada ou não conjugada, de acordo com a fração de bilirrubina predominante. Para o diagnóstico correto, a abordagem inicial deve incluir uma história clínica detalhada, exame físico e exames laboratoriais. O exame de imagem também é indispensável, principalmente quando houver suspeita de icterícia obstrutiva. Identificar qual é o possível mecanismo responsável pela icterícia é essencial para estabelecer a conduta terapêutica.

Fisiopatologia

Formação da bilirrubina

A bilirrubina é o produto final da quebra do heme. Cerca de 80% da bilirrubina é proveniente da degradação da hemoglobina no sistema reticuloendotelial. Os demais 20% são oriundos da eritropoiese ineficaz na medula óssea e da degradação de outras proteínas heme, como isoenzimas do citocromo P450 e mioglobina. A degradação do heme gera a biliverdina, que por sua vez é rapidamente convertida em bilirrubina pela biliverdina-redutase. Esse processo produz cerca 250 a 400 mg por dia de bilirrubina em adultos saudáveis. A bilirrubina indireta ou bilirrubina não conjugada, insolúvel em água, é liberada no plasma, onde se liga fortemente à molécula de albumina. Em seguida, a veia esplênica transporta o sangue rico em bilirrubina não conjugada para a circulação portal e, depois de penetrar no sinusoide hepático, a bilirrubina se dissocia da albumina no espaço de Disse. O mecanismo exato da captação hepática da bilirrubina não conjugada é desconhecido, entretanto parece haver difusão passiva transmembrana, combinada ao transporte ativo mediado por vários transportadores sinusoidais. Nos indivíduos com cirrose, a bilirrubina produzida no baço pode alcançar o fígado pela circulação colateral portossistêmica[1,2].

No citoplasma dos hepatócitos, a bilirrubina não conjugada liga-se a proteínas citosólicas de armazenamento, denominadas ligandina e proteína Z, e em seguida é transportada para o retículo endoplasmático. Nessa organela, ocorre a conjugação da bilirrubina com os resíduos de ácido glucurônico. Essa conjugação é catalisada pela enzima uridina difosfato-glucoronosil-transferase (UGT) e origina os monoglucuronídeos e diglucuronídeos de bilirrubina, também chamados bilirrubina direta ou bilirrubina conjugada. O diglucuronídeo de bilirrubina é o pigmento predominante na bile do adulto normal. Depois de conjugada pela ação da enzima UGT, a bilirrubina torna-se solúvel em água e pode ser eliminada na bile. Essa excreção ocorre por meio de transporte ativo, mediada por um transportador dependente de ATP expresso na membrana apical (canalicular) dos hepatócitos. O transportador apical mais importante nesse processo é identificado como *multidrug resistance proteins 2 (*MRP2) ou *ATP-binding cassette* (ABCC2)[3,4].

Mesmo sob condições fisiológicas, uma fração substancial da bilirrubina conjugada intracelular é reencaminhada para o sangue sinusoidal pelo transportador *multidrug resistance proteins 3* (MRP3), localizado na membrana basolateral (sinusoidal) do hepatócito. Em seguida, a bilirrubina no espaço sinusoidal é recaptada por hepatócitos a jusante, por meio de dois transportadores na membrana sinusoidal: *organic anion-transporting polypeptide* (OATP1B1 e o OATP1B3). Parte da bilirrubina conjugada presente no sangue sinusoidal é excretada na bile e outra fração pode ser eliminada na urina. As principais etapas do processo descrito acima estão ilustradas na Figura 1[3,4].

Degradação da bilirrubina no trato digestivo

O pigmento biliar aparece na bile predominantemente na forma conjugada (> 98%), não absorvível pelo epitélio do intestino delgado. Por outro lado, a bilirrubina não conjugada é reabsorvida e participa da circulação êntero-hepática (Figura 2). No cólon, as bactérias reduzem a molécula de bilirrubina, formando o urobilinogênio, responsável pela pigmentação das fezes. Nas situações em que há obstrução completa do trato biliar ou colestase intra-hepática grave, as fezes adquirem coloração esbranquiçada, a chamada acolia fecal. O urobilinogênio e seus derivados são absorvidos no intestino, também participando da circulação êntero-hepática, e, eventualmente, podem ser excretados na urina[5].

Toxicidade da bilirrubina

A bilirrubina não conjugada é tóxica para células e suas organelas. Alguns mecanismos fisiológicos protegem o organismo contra a toxicidade da bilirrubina: a ligação da bilirrubina não conjugada à albumina plasmática, a rápida entrada da molécula no hepatócito, sua conjugação e o *clearance* pelo fígado. Níveis muito elevados de bilirrubina indireta podem promover danos ao sistema nervoso central, pois a molécula lipossolúvel é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica.

História clínica

Aproximadamente 75 a 80% dos casos de icterícia são diagnosticados com base em uma boa história clíni-

Figura 1. A bilirrubina conjugada no retículo endoplasmático dos hepatócitos é secretada na bile. Esse processo é mediado principalmente pelo MRP2/ABCC2. Mesmo sob condições fisiológicas, uma fração da bilirrubina conjugada é secretada pelo MRP3 da membrana sinusoidal para o sangue e em seguida pode ser reabsorvida por transportadores OATP1B1 e OATP1B3 ligados à membrana sinusoidal, principalmente dos hepatócitos centrolobulares. O processo de deslocamento (salto) do substrato dos hepatócitos periportais para os centrolobulares pode atuar como um mecanismo de proteção contra a saturação das vias de excreção dos hepatócitos a montante. MRP: *multidrug resistance-associated protein*; OATP: *organic anion transporting polypeptide;* UGT: *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*; ABC: *ATP-binding cassette.*
Adaptado de: Sticova e Jirsa, 2013[3].

Figura 2. Circulação êntero-hepática e sistêmica da bilirrubina em adultos.

ca e minucioso exame físico. Exames laboratoriais selecionados podem ser utilizados para confirmar o diagnóstico. Por exemplo, o diagnóstico de icterícia causada por obstrução biliar extra-hepática pode ser feito com uma acurácia de 90% com base em resultados da história clínica, exame físico e testes laboratoriais de rotina. Somente em torno de 5 a 10% dos casos, a biópsia hepática ou a abordagem cirúrgica podem ser necessárias para estabelecer um diagnóstico definitivo[6].

Na anamnese, devem ser obtidas algumas informações importantes sobre a história clínica:

- Ocupação: investigar contato com hepatotoxinas (plantas, agrotóxicos e gases inalantes) e contato com material infectado (profissionais da saúde, de laboratórios e que tenham contato com animais).
- Duração da icterícia: nas hepatites virais, raramente a icterícia persiste por mais de um mês. Por outro lado, nas neoplasias pode haver icterícia mais prolongada. Pacientes com diagnóstico de cirrose biliar primária ou doenças hemolíticas podem exibir icterícia persistente.
- Perda de peso: torna-se mais exuberante nos casos de cirrose ou neoplasias. A perda de peso nos cirróticos pode ser mascarada pela ascite concomitante.
- Sintomas prodrômicos: por exemplo, anorexia, mal-estar, mialgia, fadiga, náuseas, vômitos, febre baixa e artralgia podem anteceder a icterícia das hepatites virais em alguns dias.
- Presença de febre: quando associada a calafrios e dor abdominal no quadrante superior direito, deve-se suspeitar de colangite aguda.
- Prurido: frequente nas icterícias obstrutivas e doenças colestáticas em geral.
- Sangramento do trato gastrointestinal: quando em grande quantidade, suspeitar de ruptura de varizes de esôfago por hipertensão portal. Quando em pequeno volume pode sugerir neoplasia de vias biliares.
- Coloração da urina e das fezes: a presença de coloração escura (colúria) na urina sugere aumento dos níveis de bilirrubina direta, como ocorre na lesão hepatocelular e nas doenças colestáticas. Nas icterícias colestáticas, as fezes não têm pigmento biliar (acolia fecal) pela obstrução do fluxo biliar ao intestino.
- Gestação: pode cursar com icterícia consequente aos diversos mecanismos.
- História de cirurgias abdominais: icterícia imediatamente após uma colecistectomia sugere obstrução do ducto biliar comum por ligação acidental ou cálculos residuais. Icterícia tardia após colecistectomia pode ocorrer por estenose do ducto biliar comum ou também pela presença de cálculos residuais.
- História pregressa de doenças hepáticas ou desordens hemolíticas.
- História familiar de icterícia.
- Uso de medicamentos, drogas ou ervas; abuso de álcool.
- Epidemiologia para leptospirose; fatores de risco para hepatites ou infecção pelo HIV; viagens recentes.

Exame físico

No exame físico, alguns sinais são importantes pistas diagnósticas:

- Observar sinais de hepatopatia crônica ou hipertensão portal, como ascite, esplenomegalia, aranhas vasculares, ginecomastia, atrofia testicular, eritema palmar, perda de pilificação, hálito hepático e *flapping*. O aumento das parótidas pode estar relacionado ao etilismo crônico.
- Início agudo de icterícia, dor abdominal no quadrante superior direito, náuseas e vômitos são típicos de coledocolitíase, que pode ser acompanhada de uma história clássica de cólica biliar.
- A suspeita diagnóstica de colangite é marcada por três sinais e sintomas denominados tríade de Charcot: icterícia, dor abdominal e febre. A associação desses achados com hipotensão e alteração do estado mental é denominada pêntade de Reynolds, e sinaliza colangite grave. Uma interrupção brusca da inspiração, provocada pela dor durante a palpação profunda do quadrante superior direito (sinal de Murphy), é consistente com colecistite.
- Vesícula biliar palpável combinada à icterícia, sem dor associada, é o sinal de Courvoisier e pode indicar obstrução maligna.
- A presença de xantomas é achado frequente em doenças colestáticas, como na cirrose biliar primária. Nesses pacientes, as escoriações de pele consequentes ao ato de coçar (prurido crônico) também são comuns.

Abordagem diagnóstica

Testes laboratoriais

Qualquer processo patológico que interfira na produção, no transporte, na conjugação, na secreção ou na eliminação da bilirrubina pode elevar seus níveis séricos. O primeiro passo é observar qual das frações de bilirrubina está mais elevada: a indireta (não conjugada) ou a direta (conjugada). Em seguida, os resultados de alguns testes laboratoriais permitem estabelecer o possível mecanismo causador da hiperbilirrubinemia. Os testes laboratoriais sugeridos na abordagem inicial são descritos a seguir.

Dosagem de bilirrubina total e frações: como a conjugação da bilirrubina ocorre no interior do hepatócito, de modo geral, pode-se concluir que, se houver elevação de bilirrubina indireta, a causa está em algum ponto do metabolismo da bilirrubina anterior à sua conjugação no hepatócito. Nos casos em que há aumento da bilirrubina direta, o defeito está em algum ponto do metabolismo posterior à sua conjugação ou na excreção. Quando há aumento isolado de bilirrubina indireta, deve-se pensar em hemólise ou erros inatos do metabolismo da bilirrubina (síndromes de Gilbert e Crigler-Najjar). Por outro lado, quando há aumento predominante da bilirrubina direta, deve-se dar especial atenção aos valores das enzimas hepáticas. Quando essas enzimas encontram-se dentro dos limites da normalidade, deve-se suspeitar de doenças congênitas associadas ao aumento da bilirrubina direta (síndromes de Rotor e Dubin-Johnson).

Hemograma completo, dosagem de reticulócitos, haptoglobina e lactato desidrogenase (DHL): são exames úteis principalmente nos casos em que há elevação da bilirrubina indireta, pois os resultados podem indicar hemólise como possível causa da hiperbilirrubinemia indireta.

Enzimas hepáticas (aminotransferases, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase): quando as enzimas hepáticas estão dentro do limite da normalidade, supõe-se que a icterícia não seja causada por lesão hepática ou doença do trato biliar. Porém, quando alteradas, é importante determinar qual delas predomina. Quando ocorre elevação predominante da fosfatase alcalina, habitualmente existe obstrução biliar ou colestase intra-hepática. O aumento da fosfatase alcalina pode estar associado a outras doenças granulomatosas não associadas à icterícia, como sarcoidose e tuberculose, ou a doenças ósseas (fosfatase alcalina óssea). Essas doenças (extra-hepáticas) não costumam cursar com icterícia. Para auxílio diagnóstico, devem-se avaliar os níveis de gGT. Por outro lado, quando há elevação predominante das transaminases, considera-se dano hepatocelular. No caso das formas agudas das hepatites virais, são comuns valores de transaminases elevados, > 1.000 UI/L; já nas formas crônicas, as enzimas raramente ultrapassam 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade. A elevação isolada de qualquer uma dessas enzimas deve ser interpretada com cautela, uma vez que elas também não são específicas do fígado e podem estar aumentadas quando há lesão em outros órgãos/tecidos.

Função hepática (tempo de protrombina/INR e albumina): juntamente com a dosagem de bilirrubina total, o INR e a albumina auxiliam na avaliação das funções sintéticas ou metabólicas do hepatócito, nos casos em que há suspeita de lesão hepática. Entretanto, o prolongamento do INR e a diminuição da albumina também não são específicos da doença hepática e podem estar alterados em outras doenças, como na síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteína, deficiência de vitamina K e desnutrição.

Se após a avaliação inicial a suspeita diagnóstica incluir hepatopatia como possível causa da hiperbilirrubinemia, devem ser considerados os seguintes exames na investigação de possíveis hepatopatias: sorologias para hepatites virais, autoanticorpos hepáticos (p. ex., anticorpo antimitocôndria na cirrose biliar primária; fator antinuclear, anticorpo antimúsculo liso e anti-LKM1 na hepatite autoimune); perfil de ferro (hemocromatose); ceruloplasmina (doença de Wilson); dosagem de alfa-1-antitripsina (deficiência de alfa-1-antitripsina).

Etiologia – causas de aumento da bilirrubina indireta

As causas de elevação de bilirrubina indireta podem ser divididas em:

- Doenças que cursam com aumento da destruição dos eritrócitos (hemólise).
- Prejuízo na captação hepática de bilirrubina.
- Defeitos da conjugação da bilirrubina.

A abordagem diagnóstica desses pacientes com elevação de bilirrubina indireta está simplificada no Quadro 1.

Aumento da destruição dos eritrócitos

Nos casos de elevação da bilirrubina indireta, o primeiro passo é avaliar o hemograma e as provas de função hepática. No hemograma, deve-se observar principalmente o nível de hemoglobina. Se o nível de hemoglobina for baixo, possivelmente a causa será um processo hemolítico. O nível de reticulócitos e DHL também ajudam a determinar a presença de anemia hemolítica. Se a causa do aumento da bilirrubina indireta for hemólise, deve-se diferenciar se é intra ou extravascular.

Nesse momento, avalia-se o nível de haptoglobina, proteína que normalmente se liga aos produtos da lise dos eritrócitos. Quando diminuída, a causa da hemólise é intravascular; se normal, a hemólise provavelmente é extravascular. Condições que causam hemólise decorrente de alterações constitutivas do eritrócito, como a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase ou esferocitose hereditária, podem produzir a rápida elevação de bilirrubina indireta e sobrecarregar a capacidade de conjugação hepática, produzindo icterícia transitória. A icterícia que surge durante a absorção de um hematoma ou após a transfusão sanguínea é causada por um meca-

Quadro 1. Diagnóstico diferencial da hiperbilirrubinemia não conjugada

Hiperbilirrubinemia não conjugada			
Aumento da produção	**Diminuição da captação**	**Defeito da conjugação**	
Hemólise	*Shunt* portossistêmico	Congênitos	Síndrome de Gilber
Hematoma	Insuficiência cardíaca		Síndrome de Crigler-Najjar tipos I e II
Shunt	Drogas	Adquiridos	Período neonatal
Eritropoese ineficaz			Hipertireoidismo
			Hepatite crônica
			Drogas

nismo similar. Condições que produzem eritropoiese ineficaz, como talassemias ou deficiência de cobalamina, folato e ferro, também podem predispor à destruição precoce de eritrócitos[7].

Prejuízo da captação hepática de bilirrubina

Quando os níveis de bilirrubina estão elevados predominantemente à custa da fração indireta, mas a hemoglobina está dentro dos limites da normalidade, pode-se descartar com segurança uma causa hemolítica. A captação hepática de bilirrubina indireta pode ser prejudicada em vários estados patológicos, como insuficiência cardíaca congestiva, sepse e administração de contraste ou certas drogas.

Defeitos no metabolismo da bilirrubina com prejuízo da conjugação

Se as enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gGT) encontram-se normais, a suspeita recai sobre algum problema em sua conjugação. Entre as causas de hiperbilirrubinemia hereditária predominantemente não conjugada existem três tipos: síndrome de Crigler-Najjar tipos I e II (CN-I e CN-II) e síndrome de Gilbert, todas decorrentes de mutações no gene UGT1A1. Esse gene codifica a enzima uridina difosfato gluconil transferase (UGT), responsável pela glucuronidação (ou conjugação) hepática da bilirrubina. O tipo de mutação e localização da mutação no gene UGT1A1 determina os diferentes fenótipos que distinguem essas três síndromes (Figura 3).

O gene UGT1A1

O gene UGT1A1 promove a produção da enzima bilirrubina-UGT, responsável pela conjugação de bilirrubina. Mutações na UGT1A1 levam à produção de uma proteína anormal, o que resulta na perda completa ou níveis muito baixos de atividade da bilirrubina-UGT (UGT1A1). Portanto, os distúrbios hereditários do metabolismo da bilirrubina são causados por mutações no gene UGT1A1. Ele é composto por cinco éxons e um elemento TATA box adjacente. Esse elemento TATA box é também chamado região promotora e tem a função de regular a atividade do gene[8].

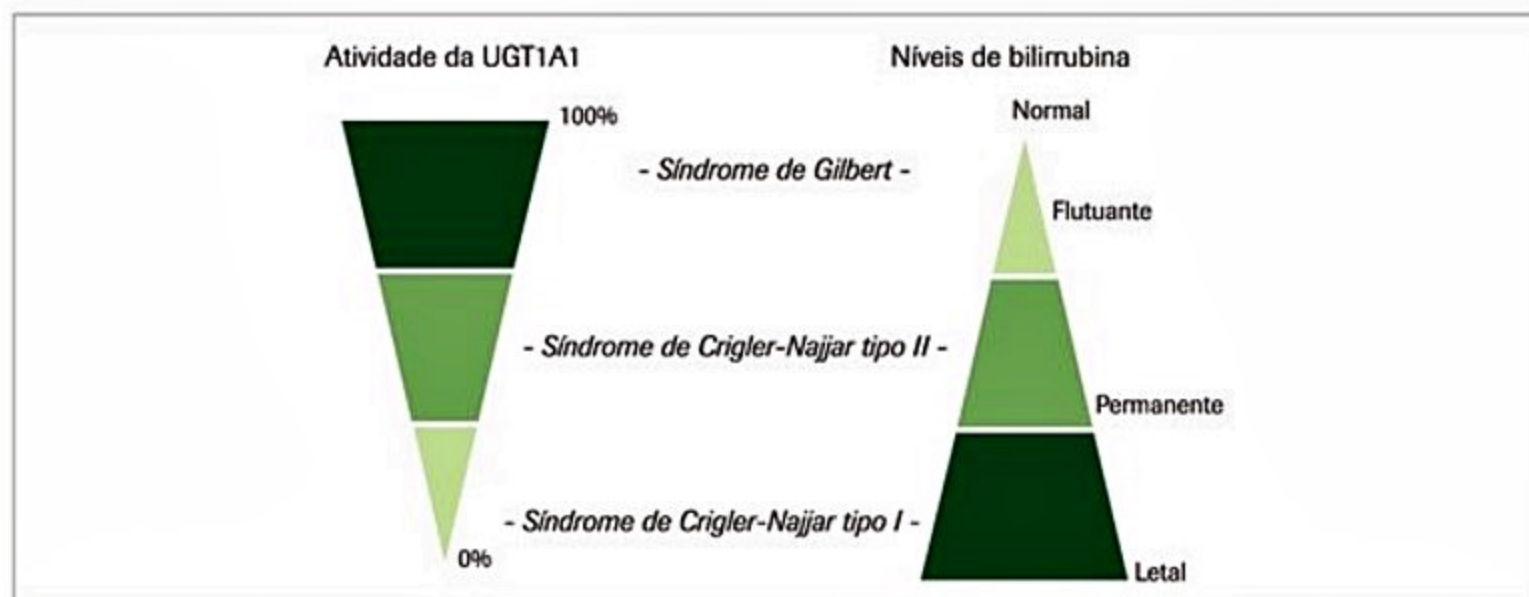



Figura 3. Resumo gráfico das síndromes hereditárias de hiperbilirrubinemia não conjugada. Essas síndromes são distinguíveis pelo fenótipo clínico de icterícia, resultante da baixa atividade do gene UGT1A1 e glucuronidação da bilirrubina. Existem três doenças com graus clinicamente distintos de gravidade: síndromes de Gilbert e de Crigler-Najjar tipos I e II.

Nas síndromes de CN-I e CN-II, as mutações podem ocorrer em qualquer um dos cinco éxons que compõem o gene UGT1A1 ou nas regiões de junção. As mutações que causam ausência de atividade do gene UGT1A1 resultam em CN-I, com hiperbilirrubunemia grave. As mutações que produzem UGT1A1 com atividade deficiente resultam em CN-II, com hiperbilirrubunemia menos grave.

Na síndrome de Gilbert, as mutações ocorrem na região promotora (TATA box) e, por isso, a proteína produzida é estruturalmente normal, porém em quantidades reduzidas. De acordo com um estudo publicado em 2006, até aquele ano haviam sido descritas cerca de 70 mutações no gene UGT1A1 relacionadas à síndrome de Gilbert ou à síndrome de CN[9]. Em 2013, um novo estudo identificou o total de 130 mutações descritas nesse gene[10].

Síndrome de Gilbert

Aspectos genéticos

Entre as desordens congênitas que resultam em aumento da bilirrubina não conjugada, a síndrome de Gilbert é a mais frequente, acometendo 3 a 10% da população. As mutações ocorrem na sequência da região promotora (TATA box) do gene UGT1A1. O genótipo mais comum é o polimorfismo homozigoto na região promotora, causado pela inserção de bases TA, originando A(TA)7TAA (Figura 4)[11,12]. A função dessa região é controlar os níveis da proteína normal produzida. Portanto, na síndrome de Gilbert, a proteína produzida é estruturalmente normal, porém em quantidades reduzidas.

Manifestações clínicas

Clinicamente, a síndrome de Gilbert é caracterizada por hiperbilirrubinemia indireta benigna na ausência de hemólise ou doença estrutural do fígado. Manifesta-se por episódios intermitentes de icterícia desencadeados principalmente por exposição a estressores físicos, baixa ingestão calórica, menstruação e tempo de vida reduzido de hemácias. Assim, em adição à redução da glucuronidação, outros fatores são necessários para a expressão clínica da síndrome de Gilbert. Porém, mesmo em condições normais, pacientes homozigotos podem apresentar níveis séricos de bilirrubina anormais[13].

Algumas condições prevalentes que cursam com aumento da bilirrubina, quando associadas à síndrome de Gilbert, podem cursar com hiperbilirrubinemia mais grave:

- Icterícia neonatal: a síndrome de Gilbert acelera o desenvolvimento de icterícia neonatal nos dois primeiros dias de vida. Nesses casos, a icterícia neonatal tende a ser mais prolongada que o habitual, estendendo-se além do 14º dia de vida[14].
- Doenças hemolíticas: as condições que promovem hemólise podem cursar com hiperbilirrubinemia mais acentuada quando associadas à síndrome de Gilbert.
- Câncer: a síndrome de Gilbert está associada a menor risco de câncer de endométrio e a melhor prognóstico nos casos de linfoma de Hodgkin. Esse efeito protetor pode ser parcialmente atribuível às propriedades antioxidantes da bilirrubina. Entretanto, a redução da glucuronidação de estrogênios e agentes mutagênicos pode ser um dos mecanismos responsáveis pelo maior risco de câncer colorretal e de mama observado em alguns estudos[13,15].
- Metabolismo de drogas: a deficiência de UGT1A1 pode afetar o metabolismo de algumas drogas e aumentar o risco de toxicidade medicamentosa. Exemplos importantes na prática clínica: pacientes em uso de irinotecano ou atazanavir[13].

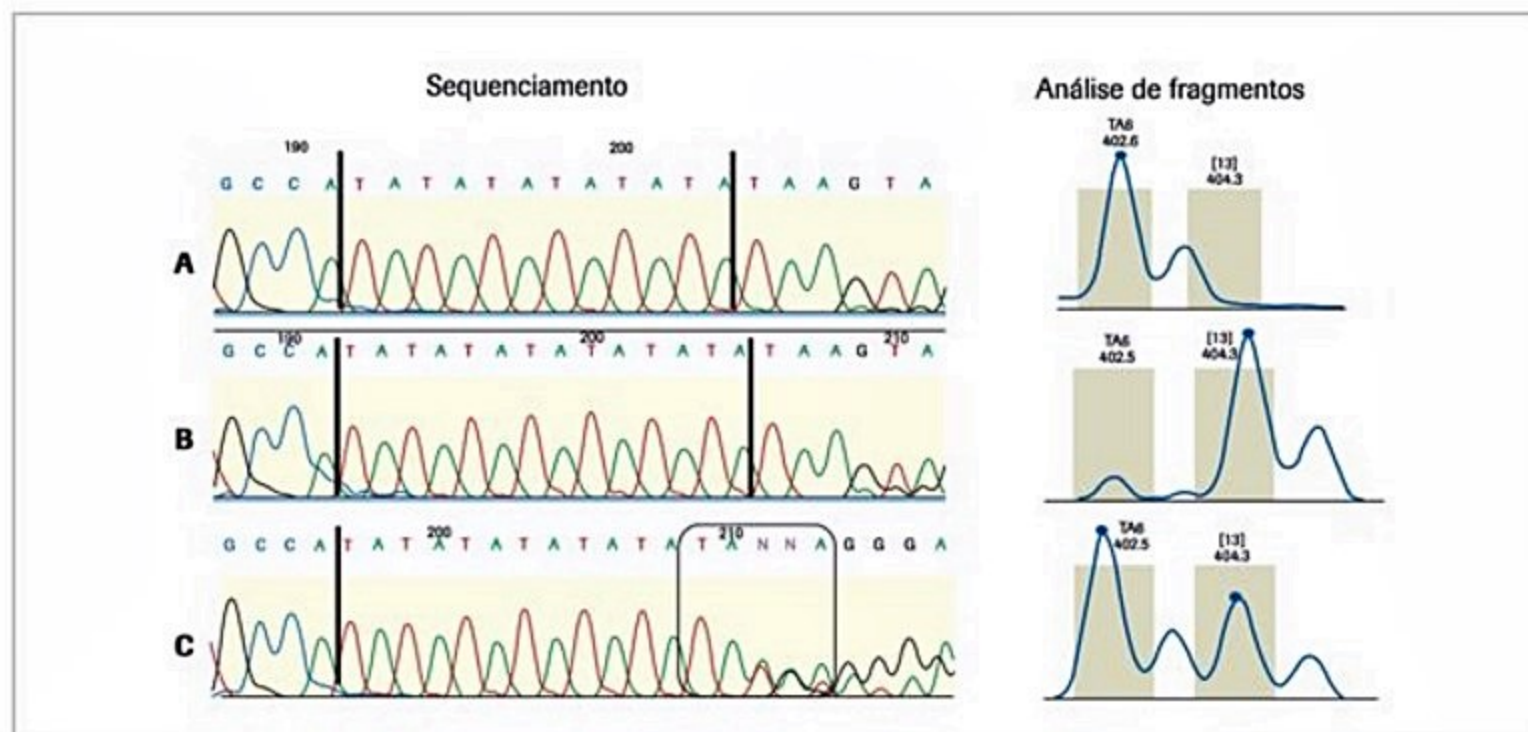



Figura 4. Eletroferograma e análise de fragmento, ilustrativo da região promotora do gene UGT1A1. A: genótipo homozigoto, normal ou selvagem: (6/6); B: genótipo homozigótico – síndrome de Gilbert (7/7); C: controle genótipo heterozigoto (6/7).

Diagnóstico e tratamento

Em indivíduos assintomáticos com hiperbilirrubinemia não conjugada discretamente elevada (< 4 mg/dL) descobertos incidentalmente, a confirmação de enzimas hepáticas normais geralmente permite diagnosticar essa condição comum. No entanto, como a presença pode possibilitar o aparecimento de reações adversas a algumas drogas metabolizadas pelo UGT1A1, o rastreamento dessa síndrome recentemente adquiriu importância clínica. A confirmação diagnóstica baseia-se na pesquisa da mutação UGT1A1*28 pelo método de PCR em tempo real. Se o paciente for homozigoto, não é necessário rastreamento adicional. Entretanto, se apenas um alelo contiver a mutação UGT1A1*28 ou ambos os alelos forem normais, deve-se posteriormente pesquisar mutações na G71R e Y486D, que também apresentam associação com a síndrome de Gilbert[13]. Esta síndrome é uma doença benigna que não exige tratamento específico.

Síndrome de Crigler-Najjar

A síndrome de Crigler-Najjar é dividida em dois tipos: a CN-I é uma doença rara, em que a atividade da UGT1A1 está ausente, com icterícia grave e dano neurológico; na CN-II ainda existe algum grau de atividade da UGT1A1, com icterícia crônica menos acentuada e evolução benigna (Quadro 2).

Aspectos genéticos

As mutações responsáveis pela CN são autossômicas recessivas. Na CN-I, as mutações promovem a formação de um códon de parada prematuro ou a substituição crítica de resíduos aminoácidos no éxon 1, promovendo a interrupção da atividade do gene UGT1A1. Em pacientes com CN-II, as alterações genéticas causam a substituição de um único aminoácido e reduzem, mas não interrompem, a transcrição do gene UGT1A1. Mutações na região promotora (TATA *box*), apesar de classicamente associadas à síndrome de Gilbert, também devem ser investigadas nos pacientes portadores de CN tipos I e II, pois podem contribuir para a variabilidade fenotípica da síndrome de CN[13,16].

Manifestações clínicas

Na CN-I, os pacientes apresentam níveis de bilirrubina sérica indireta entre 20 e 45 mg/dL, ou superiores, e a ausência de bilirrubina conjugada na bile. O perfil hepático e demais testes de função hepática encontram-se normais. Clinicamente eles cursam com icterícia grave persistente e *kernicterus* que surge nos primeiros dias após o nascimento. Antes da introdução da fototerapia e plasmaférese, o *kernicterus* era fatal em quase todos os casos ou causava sequelas neurológicas permanentes nos dois primeiros anos de vida. A prevenção das sequelas exige que o tratamento curativo seja instituído precocemente, antes da adolescência[3].

Os portadores da CN-II apresentam níveis de bilirrubina mais baixos que o observado na CN-I, entre 6 e 20 mg/dL, e existe bilirrubina conjugada na bile, indicando algum grau de atividade residual da enzima bilirrubina-UGT. Na maioria dos casos, os pacientes não apresentam sequela neurológica ou déficit intelectual, embora alguns casos possam desenvolver encefalopatia mais tardiamente[13].

Diagnóstico

A clasificação em CN tipos I ou II baseia-se principalmente nos níveis séricos de bilirrubina indireta e a resposta ao tratamento com fenobarbital observada somente nos pacientes com CN-II. Nos quadros de icterícia no recém-

Quadro 2. Diagnóstico diferencial das hiperbilirrubinemias hereditárias não conjugadas

	Síndrome de Crigler-Najjar tipo I	Síndrome de Crigler-Najjar tipo II	Síndrome de Gilbert
Herança	Autossômica recessiva	Autossômica recessiva	Autossômica recessiva
Hiperbilirrubinemia	Não conjugada	Não conjugada	Não conjugada, não hemolítica
Níveis de bilirrubina	20-30 mg/dL	< 20 mg/dL	3-9 mg/dL
Atividade UGT hepática	Nenhuma	10% do normal ou menos	25-40% do normal
Testes de função hepática	Normal	Normal	Normal
Histologia	Normal	Normal	Normal
Clínica	*Kernicterus* Icterícia não hemolítica congênita	Icterícia não hemolítica congênita	Pode piorar a hiperbilirrubinemia: jejum, desidratação, algumas drogas
Bases moleculares	UGT1A1 Cromossomo 2q37.1	UGT1A1 Cromossomo 2q37.1	Região promotora (TATA *box*) da UGT1A1 Cromossomo 2q37.1
Miscelânea	Muito rara Morte na infância secundária à *kernicterus*	Rara	Comum (até 7% da população)
Tratamento	Fototerapia/transplante hepático	Fenobarbital – redução em 25% dos níveis de bilirrubina	Nenhum/fenobarbital?

-nascido, outros diagnósticos diferenciais devem ser considerados: icterícia fisiológica do recém-nascido e icterícia associada ao leite materno, ambas condições benignas.

Nos pacientes com CN-II, o fenobarbital induz a atividade da UGT1A1 residual e reduz em torno de 30% os níveis de bilirrubina sérica. Por outro lado, os portadores de CN-I não apresentam resposta à terapia com fenobarbital, em decorrência da perda completa da atividade da UGT1A1. Entretanto, a resposta da CN-II ao fenobarbital nem sempre é evidente e outros métodos diagnósticos auxiliares são: a determinação da glucuronidação na biópsia hepática, a análise da composição bioquímica da bile e a pesquisa da mutação no DNA genômico[8].

A Figura 5 ilustra um algoritmo que resume a abordagem diagnóstica inicial nos quadros de hiperbilirrubinemia não conjugada.

Etiologia - causas de aumento da bilirrubina direta

Hiperbilirrubinemia direta, também denominada icterícia colestática, resulta da deficiência no transporte da bilirrubina conjugada para fora do hepatócito e/ou prejuízo no efluxo da bile do sistema biliar. A abordagem diagnóstica inicial visa a distinguir se a causa da hiperbilirrubinemia direta é por (Quadro 3):

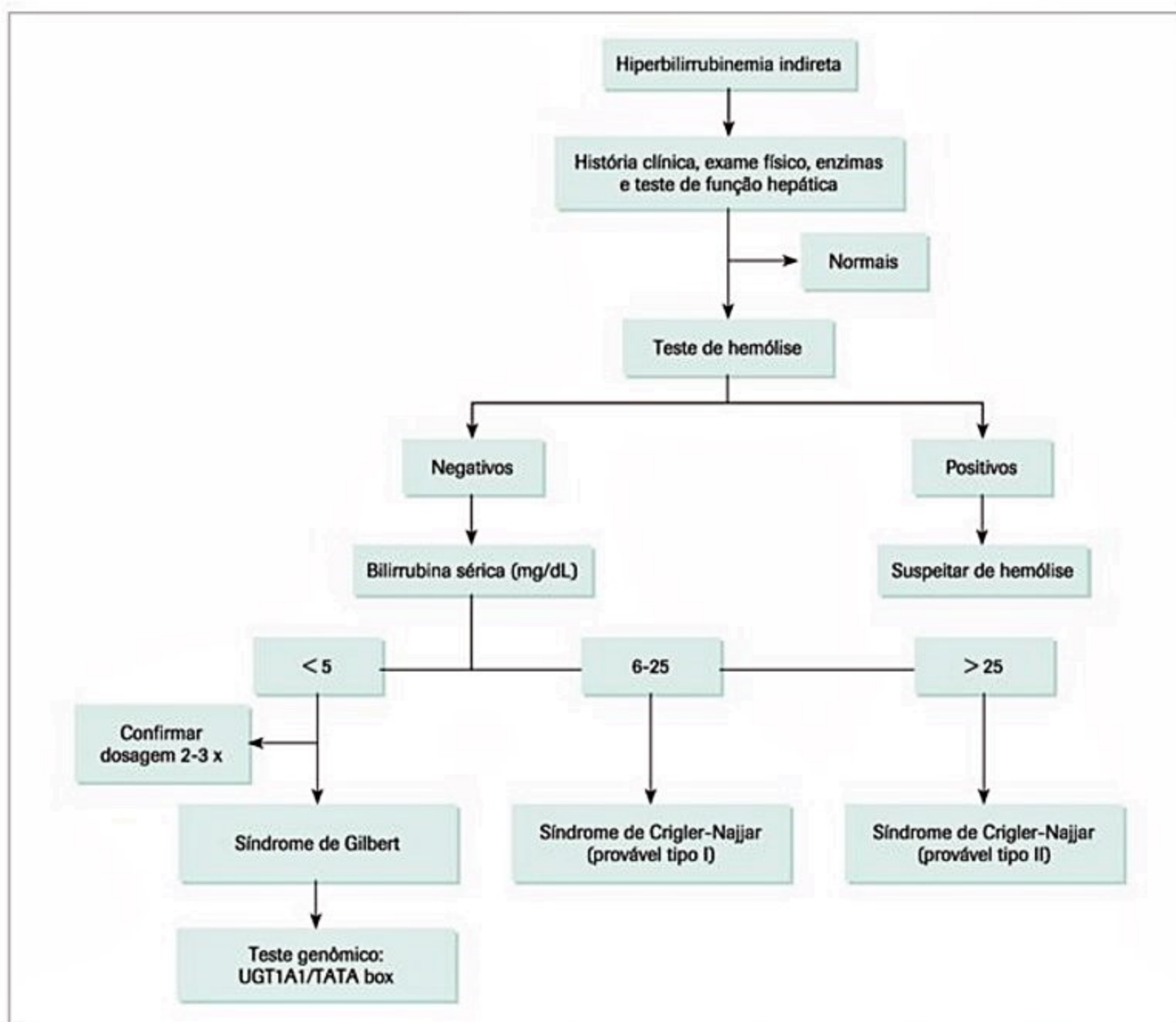



Figura 5. Quando a função hepática é normal, devem ser consideradas hiperbilirrubinemias não conjugadas familiares e desordens hemolíticas. Quando for descartada hemólise, o valor dos níveis de bilirrubina e idade são fatores importantes a serem considerados para o diagnóstico correto. Em adultos jovens ou indivíduos adolescentes com hiperbilirrubinemia leve (menos de 5 mg/dL), deve ser considerada a síndrome de Gilbert. Em contraste, em recém-nascidos com níveis progressivamente maiores de bilirrubina (muitas vezes, chegando a 20 a 25 mg/dL ou mais), deve-se suspeitar de síndromes de Crigler-Najjar. Embora o diagnóstico de hiperbilirrubinemias não conjugadas se baseie basicamente nos testes laboratoriais, os testes genéticos para detectar mutações na UGT1A1/TATA box podem ser considerados.
Adaptada de: Fabris et a., 2009[7].

- Doença extra-hepática.
- Doença intra-hepática: colestase intra-hepática e dano hepatocelular.

Alguns sinais clínicos indicam aumento da bilirrubina direta, como presença de prurido e colúria pela bilirrubina direta (solúvel em água) na urina. Nesses casos, também é comum encontrar elevação de FA e GGT séricas. Porém, quando há aumento da bilirrubina direta com FA normal, deve-se suspeitar de defeitos no transporte da bilirrubina conjugada para fora do hepatócito, como ocorre nas síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor.

Causas extra-hepáticas de aumento da bilirrubina direta

As principais causas extra-hepáticas de aumento da bilirrubina direta ou conjugada (Quadro 3) são mais bem abordadas anatomicamente. Uma forma racional de avaliar as causas extra-hepáticas de aumento da bilirrubina direta é dividi-las em neoplásicas e não neoplásicas. As causas não neoplásicas podem ser ainda classificadas em congênitas, inflamatórias, infecciosas, calculosas e pós-cirúrgicas. Todas estão relacionadas às doenças das vias biliares e esse tema será abordado em outro capítulo do presente livro.

Causas intra-hepáticas de aumento da bilirrubina direta

A colestase intra-hepática representa um desafio, particularmente quando ocorre em um paciente gravemente doente. A excreção da bilirrubina conjugada está prejudicada em uma série de condições aquiridas, como na sepse, nas hepatites virais ou alcoólicas, na colestase da gestação e associada a uma variedade de drogas. Serão discutidas aqui algumas causas listadas no Quadro 3, que não serão abordadas em outros capítulos específicos, com destaque para as causas hereditárias: síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor.

Colestase induzida por drogas

Drogas podem ser responsáveis por 2 a 5% dos casos de icterícia em pacientes internados, com uma apresentação clínica que pode mimetizar hepatite viral ou doença biliar. As presenças de erupção cutânea, artralgia e eosinofilia são indícios para uma possível etiologia induzida por drogas. A colestase e a hiperbilirrubinemia causadas por drogas devem-se à interferência de algumas drogas nas diversas etapas do metabolismo da bilirrubina: glucuronidação, ligação à albumina, absorção de bilirrubina no polo sinusoidal do hepatócito, transporte intracelular de bilirrubina e, por fim, interferência na excreção biliar pelo transportador canalicular[7,17].

Geralmente a colestase crônica decorre de uma reação idiossincrática rara observada em medicamentos comumente usados (Quadro 4). Apenas algumas poucas drogas que causam lesões hepáticas exibem um mecanismo tóxico dose-dependente previsível[17,18].

Colestase intra-hepática da gravidez

A colestase intra-hepática da gravidez é uma doença benigna que cursa com prurido intenso, muitas vezes incapacitante, principalmente nas palmas das mãos e nas plantas dos pés. Ela surge classicamente ao final do segundo ou no terceiro trimestre da gravidez, e o diagnóstico baseia-se na elevação de ácidos biliares associada a prurido. Comumente as enzimas hepáticas também encontram-se elevadas, mas esse achado é dispensável para o diagnóstico de colestase gestacional. O manejo desse quadro baseia-se principalmente em medidas para alívio do prurido materno, administração de ácido ursodesoxicólico e prevenção de possíveis resultados fetais adversos. A vigilância bioquímica seriada com dosagem dos níveis séricos de ácidos biliares e a avaliação regular do crescimento fetal, apesar de serem medidas com baixa evidência, são utilizadas para identificar a condição fetal. Muitos centros recomendam o parto após 37 semanas ou

Quadro 3. Diagnóstico diferencial das causas adquiridas de hiperbilirrubinemia direta (ou conjugada)

Hiperbilirrubinemia conjugada		
Colestase extra-hepática	**Colestase intra-hepática**	**Dano hepatocelular**
Coledocolitíase	Hepatite viral e alcoólica	Hepatites virais
Tumor na via biliar	Esteato-hepatite não alcoólica	Obstrução biliar aguda
Colangite esclerosante primária	Cirrose biliar primária	Álcool
Colangiopatia e HIV	Drogas e toxinas	Drogas
Pancreatites	Sepse e hipoperfusão	Hipóxia (ICC, hipotensão prolongada, aneurisma abdominal, trombose da artéria hepática)
Estreitamento pós-procedimentos	Doenças infiltrativas	
Infecções por parasitas	Nutrição parenteral total	
Atresia das vias biliares	Pós-operatório	
Divertículo do duodeno	Gestação	
	Doença hepática terminal	

ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Quadro 4. Medicamentos comuns conhecidos por causar icterícia

Antimicrobianos	Amoxicilina-clavulanato, eritromicina, etambutol, dapsona, fluconazol, nitrofurantoína, cetoconazol, terbinafina, isoniazida, tetraciclina
Agentes cardiovasculares	Betabloqueadores, inibidores da ECA, propafenona, ticlopidina, varfarina, metildopa
Agentes endocrinológicos	Sulfonilureias, clofibrato, estrógenos, tamoxifeno, androgênios, niacina, contraceptivos orais
Agentes gastrintestinais	Bloqueadores H_2, penicilamina
Imunossupressores	Azatioprina, ciclosporina, sais de ouro, AINE (diclofenaco, nimesulida, piroxicam)
Agentes psicofarmacológicos	Antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, fenotiazinas, fenitoína, halotano, paroxetina, clorpromazina

AINE: anti-inflamatórios não esteroides.

antes, se houver elevação importante dos ácidos biliares e/ou agravamento de sintomas maternos. Tipicamente, os sintomas começam a regredir 48 a 72 horas após o parto. Os principais diagnósticos diferenciais são esteatose aguda da gravidez e síndrome HELLP, ambas com pior prognóstico materno[19,20].

Colestase associada à sepse

A sepse é muitas vezes ignorada como causa potencial de colestase clínica. A colestase associada à sepse é primariamente causada por endotoxinas liberadas por bactérias Gram-negativas. Entretanto, as bactérias Gram-positivas e outros microrganismos também podem induzir colestase. As endotoxinas circulantes são rapidamente eliminadas pelo fígado e as células de Kupffer hepáticas (ativadas por lipopolissacarídeos), por sua vez, liberam citoquinas pró-inflamatórias. Essas citoquinas pró-inflamatórias secretadas localmente ativam receptores na membrana dos hepatócitos e nas células dos ductos biliares intra-hepáticos. Essa ativação desencadeia mudanças nas vias de sinalização e alterações na expressão de diversos transportadores celulares. Consequentemente, a sepse é capaz de promover danos à formação da bile, aumentar a formação de ácidos biliares e predispor ao dano hepático.

Síndrome de Dubin-Johnson

A síndrome de Dubin-Johnson é uma doença rara, de herança autossômica recessiva, que ocorre igualmente em ambos os sexos e geralmente é diagnosticada na adolescência ou na idade adulta precoce. É causada por mutações no transportador MRP2, também denominado ABCC2/MRP2. Esse transportador está localizado na membrana canalicular das células hepáticas e participa da excreção de bilirrubina conjugada na bile. Por isso, na síndrome de Dubin-Johnson há aumento da bilirrubinemia conjugada. De acordo com tal mecanismo, o resultado esperado na deficiência de MRP2 seria somente hiperbilirrubinemia conjugada. Entretanto, a quantidade relativa de bilirrubina não conjugada no plasma de pacientes com síndrome de Dubin-Johnson varia de 24 a 38% da bilirrubina total, alcançando até 50%. A causa desse fenômeno ainda permanece obscura[21].

Achados clínicos e exames laboratoriais gerais

Os níveis séricos de bilirrubina geralmente encontram-se entre 2 e 5 mg/dL, podendo alcançar níveis superiores a 20 mg/dL. As demais enzimas hepáticas e a função hepática estarão normais. Clinicamente, pacientes com síndrome de Dubin-Johnson têm sintomas inespecíficos, como fraqueza; o prurido, achado clínico importante nas síndromes colestáticas, está ausente. O exame físico encontra-se normal, exceto pela possível presença de icterícia leve. Uso de contraceptivo oral, gravidez ou doenças concomitantes podem agravar a hiperbilirrubinemia e contribuir para o estabelecimento do diagnóstico na idade adulta.

Diagnóstico

Um exame inicial útil é a análise da coproporfirina na urina de 24 horas, que revela níveis normais de coproporfirina total e 80% da fração total constituída por coproporfirina I. Em indivíduos normais, espera-se que 70% da coproporfirina urinária total seja composta por coproporfirina III. Esse achado é uma importante ferramenta auxiliar no diagnóstico diferencial com a síndrome de Rotor, como descrito adiante[22].

A *colecintigrafia* com Tc99m-HIDA também tem sido útil na abordagem diagnóstica. Nesse exame, o fígado é visualizado intensamente, de forma homogênea e prolongada. Nos pacientes com síndrome de Dubin-Johnson há retardo ou ausência na visualização das vias biliares[23]. Em relação aos aspectos morfológicos, macroscopicamente, o fígado dos pacientes com síndrome de Dubin-Johnson exibe coloração enegrecida, o chamado "fígado negro". Microscopicamente, em concordância com o aspecto macroscópico, notam-se pigmentos densos grosseiros *melanina-like* no interior do hepatócito. Sob os demais aspectos histológicos, o fígado é normal. Na prática clínica, o sequenciamento do gene ABCC2/MRP2 não está disponível rotineiramente, e a biópsia hepática percutânea também é dispensável para o diagnóstico. Entretanto, ambos podem ser úteis nos casos em que haja dúvida diagnóstica, com o intuito de descartar outras doenças hepáticas mais graves[13].

Síndrome de Rotor

A síndrome de Rotor também se manifesta como uma hiperbilirrubinemia isolada predominantemente conjugada e, em virtude das semelhanças clínicas com a síndrome de Dubin-Johnson (Quadro 5), as duas eram inicialmente consideradas a mesma doença. Uma vez que os achados clínicos e exames laboratoriais gerais não per-

mitem a distinção entre ambas, exames laboratoriais mais apurados e de imagem específicos são necessários para o estabelecimento do diagnóstico.

O modo de herança autossômica recessiva da síndrome de Rotor já havia sido sugerido há algumas décadas, porém somente recentemente foi relatada a associação com dois genes: o SLCO1B1 e o SLCO1B. As proteínas transcritas por esses genes são, respectivamente, OATP1B1 e OATP1B3, ambas expressas na membrana sinusoidal. Nesse local, elas medeiam a recaptação da bilirrubina conjugada presente no sangue sinusoidal (Figura 1). O padrão de herança familiar sugere que a doença ocorre somente quando há deficiência completa e simultânea desses dois genes. A deficiência obrigatória em dois genes diferentes justifica a raridade da síndrome de Rotor[3,21].

Achados clínicos e laboratoriais

Os achados clínicos e laboratoriais na síndrome de Rotor são indistinguíveis da síndrome de Dubin-Johnson. O melhor exame auxiliar no diagnóstico diferencial é a análise da excreção da coproporfirina na urina de 24 horas. Na síndrome de Rotor, diferente do observado na síndrome de Dubin-Johnson, a excreção de coproporfirina total na urina encontra-se elevada em 2 a 5 vezes, e 65% dela é constituída por coproporfirina I[24]. Na colecintigrafia com Tc99m-HIDA, em oposição ao observado na síndrome de Dubin-Johnson, o fígado não é bem visualizado, e a captação de contraste por esse órgão ocorre tardia e lentamente. Destacam-se as regiões cardíaca e renal, as quais exibem intensa e persistente captação de contraste[23]. Os aspectos macro e microscópico do fígado são normais na síndrome de Rotor. Assim como na síndrome de Dubin-Johnson, a biópsia hepática é desnecessária para o diagnóstico e deve ser reservada aos casos duvidosos.

Na Figura 6, está ilustrado um algoritmo que resume a abordagem diagnóstica inicial nos quadros de hiperbilirrubinemia conjugada.

Exames de imagem

Nos quadros de provável icterícia obstrutiva, o American College of Radiology desenvolveu recomendações sobre a adequação dos exames de imagem[25]. A escolha do exame inicial deve considerar a probabilidade pré-teste de um paciente possuir obstrução mecânica ou a obstrução ser de etiologia maligna. Se houver alta probabilidade de obstrução biliar benigna, sem fatores de risco para a colangite esclerosante, uma triagem com imagem não invasiva (ultrassonografia [USG], tomografia computadorizada [TC] e ressonância nuclear magnética [RNM]) é indicada. Em pacientes com apresentação de icterícia aguda e febre, pode ser indicada a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), pois esse exame também permite conduta terapêutica (Figura 7).

Ultrassonografia de abdome: a sensibilidade da USG de abdome para detectar dilatação dos ductos biliares e obstrução da árvore biliar varia entre 55 e 91%. Tem sensibilidade de 95 a 96% para o diagnóstico de litíase em vesícula biliar[26,27]. Apresenta a vantagem de ser um método não invasivo e de baixo custo. A maior desvantagem é a dificuldade de realização em pacientes obesos e quando há interposição de alças intestinais com gás.

Tomografia computadorizada de abdome: a TC demonstra sensibilidade de 74 a 96% e especificidade de 90 a 94% na determinação da presença de obstrução das vias biliares, além da capacidade aumentada para indicar o local e a causa da obstrução. A USG tem melhor sensibilidade que a TC para detectar colelitíase, pois apenas cál-

Quadro 5. Diagnóstico diferencial das hiperbilirrubinemias hereditárias conjugadas

	Síndrome de Dubin-Johnson	Síndrome de Rotor
Herança	Autossômica recessiva	Recessiva digênica
Hiperbilirrubinemia	Conjugada	Conjugada
Níveis de bilirrubina	3 a 6 mg/dL (possível > 25 mg/dL)	3 a 6 mg/dL
Colecistografia oral	Geralmente a vesícula biliar não é identificada	Permite a visualização da vesícula biliar
Fígado/vias biliares	Fígado negro	Sem pigmentação hepática
Histologia	Pigmentos grosseiros nas células centrolobulares	Normal
Clínica	Maioria dos pacientes assintomáticos Icterícia pode ser agravada por contraceptivos orais, gravidez ou doenças intercorrentes	Maioria dos pacientes assintomáticos Icterícia pode ser agravada por contraceptivos orais
Coproporfirina urinária	Total normal e 80% composta por isômero I em vez do isômero III	Total aumentada em 2-5 vezes e mais de 65% composta por isômero I
Bases moleculares	Mutações no gene ABCC2/MRP2 Cromossomo 10q24.2	Mutação em homozigose em ambos os genes: SLCO1B1 e SLCO1B3 Cromossomo 12p12.2-p12.1
Prognóstico	Benigna	Benigna
Tratamento	Nenhum	Nenhum

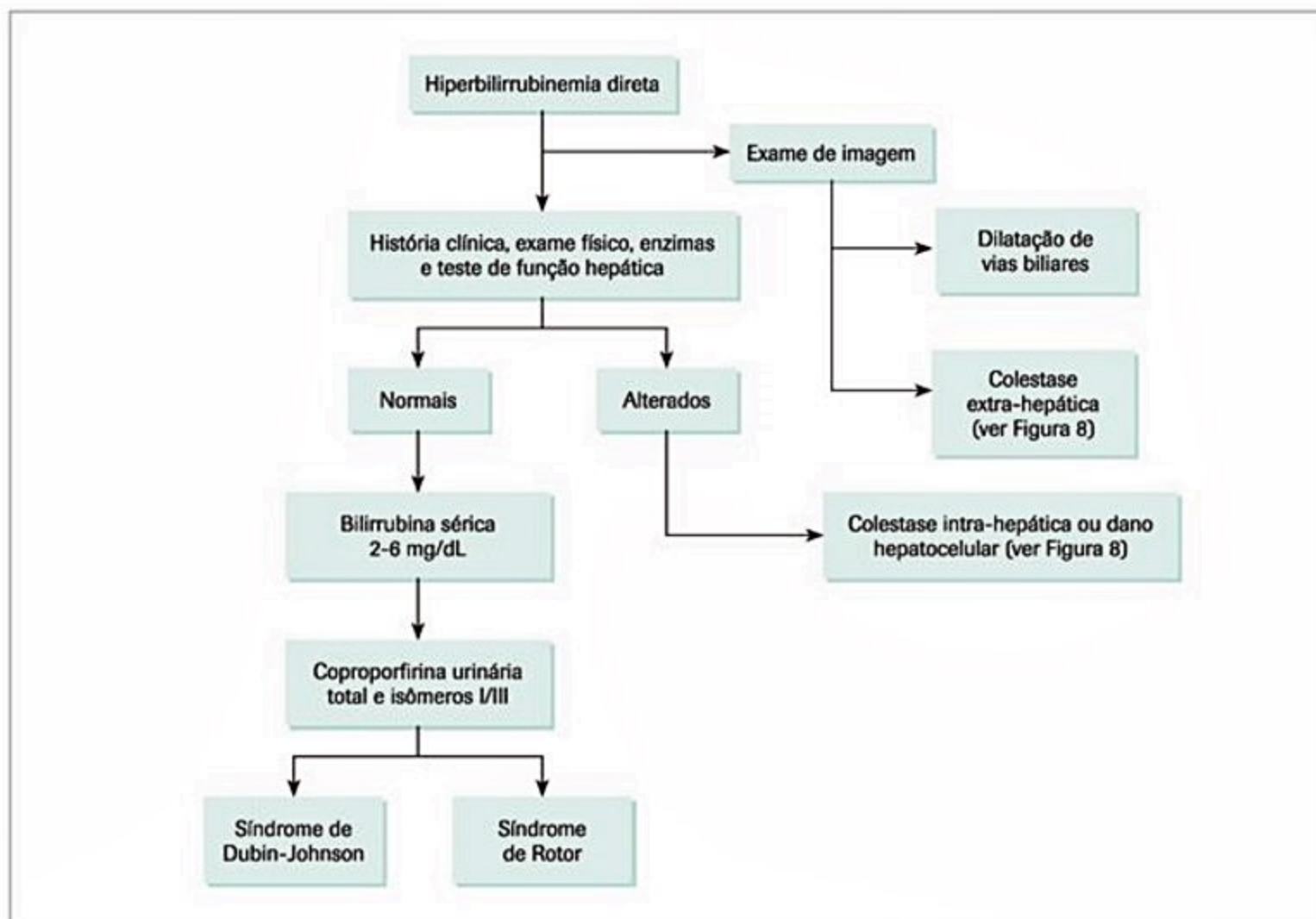



Figura 6. Quando há elevação isolada da bilirrubina conjugada, deve-se suspeitar de síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor. Recentemente, surgiram os testes genéticos, embora não estejam disponíveis rotineiramente na prática clínica.
Adaptado de: Fabris et al., 2009[7].

culos calcificados são visualizados na TC[26]. Deve-se ter cautela em administrar contraste a pacientes com alteração da função renal pela toxicidade.

Ultrassom endoscópico: neste exame, o transdutor fica localizado no duodeno, possibilitando a visualização do trato biliar sem a interposição de gases intestinais, o que é um fator limitante importante do USG abdominal. Apresenta alta sensibilidade (96%) para o diagnóstico de coledocolitíase[28]. Tem acurácia similar à CPRE para detectar cálculos pequenos e a vantagem de não ter risco de causar pancreatite. Exibe alta acurácia para detectar tumores pancreáticos, especialmente quando pequenos (< 3 cm). Desvantagens: custo, exame invasivo (quando comparado com USG e TC) e não possibilita abordagem terapêutica (quando comparado à CPRE).

Colagiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE): permite visualização direta da árvore biliar e dos ductos pancreáticos. É superior ao USG e à TC para detectar obstrução extra-hepática. Possui sensibilidade de 89 a 98% e especificidade de 89 a 100%. Possui sensibilidade de 89 a 98% e especificidade de 89 a 100% e apresenta a vantagem de uma possível intervenção terapêutica, como extração de cálculos (Figura 7). As desvantagens é que esse é um método mais dispendioso que USG e TC, invasivo, pode apresentar complicações como sangramento, colangite e pancreatite, e a mortalidade pode alcançar 0,2%[23].

Colangiorressonância: é uma alternativa à CPRE. Revela o nível de obstrução em 80 a 100% casos. Tem sensibilidade e especificidade de 90 a 100% para detecção de coledocolitíase e estenose do ducto biliar. Pode não visualizar doenças que acometem ductos biliares de pequeno calibre[29].

Colangiografia percutânea trans-hepática: requer a passagem de uma agulha através da pele até o parênquima hepático, avançando até os ductos biliares periféricos (Figura 8). Apresenta sensibilidade e especificidade próximas de 100% para o diagnóstico de obstrução do trato biliar. O custo e o risco de mortalidade são semelhantes à CPRE, sendo útil quando o nível de obstrução for proximal ao ducto hepático comum ou quando, por razões de anatomia, a CPRE se torna complicada. Sua realização é mais difícil quando não há dilatação dos ductos intra-hepáticos[29].

Tratamento

O diagnóstico etiológico da icterícia é crucial para o tratamento adequado. A síndrome de Gilbert não neces-

Figura 7. CPRE evidenciando presença de múltiplos cálculos em colédoco.

Figura 8. Colangiografia percutânea trans-hepática evidenciando estenose de via biliar.

sita de nenhum tratamento específico. O fenobarbital pode ser administrado em pequenas doses para corrigir a hiperbilirrubinemia[7,13].

Nos pacientes com CN-I, a fototerapia com luz azul interrompe as ligações de hidrogênio internas da bilirrubina não conjugada e origina a lumirrubina, um fotoisômero solúvel em água que pode ser excretado na bile. O objetivo da fototerapia é manter os níveis séricos de bilirrubina abaixo de 26 a 30 mg/dL[30,31]. Com a progressão da idade, a fototerapia torna-se menos eficaz pela relação superfície corpórea/peso desfavorável, e pelo aumento da espessura e da pigmentação da pele.

Embora seja uma terapia curativa, o transplante de fígado ainda é uma opção terapêutica agressiva, pois visa a corrigir uma única deficiência enzimática em um fígado normal sob todos os demais aspectos. Por isso, diversas terapias alternativas têm sido pesquisadas: transplante de fígado auxiliar, transplante de hepatócitos isolados, transplante de células-tronco no fígado, terapia gênica e plasmaférese[7].

Na CN-II, a maioria dos doentes apresenta redução significativa da concentração de bilirrubina sérica durante a administração de fenobarbital[32].

As síndromes de Dubin-Johnson e de Rotor são doenças benignas que não necessitam de terapia específica. O tratamento das demais causas de icterícia será discutido em capítulos específicos[13].

Considerações finais

Icterícia é causada por diversas doenças que vão desde benignas a ameaçadoras à vida.

A abordagem inicial de um paciente com icterícia deve incluir história e exame físico detalhados.

Os testes laboratoriais, quando usados criteriosamente e de maneira ordenada, permitem classificar a hiperbilirrubinemia como: não conjugada/conjugada pré-hepática, intra-hepática ou extra-hepática/obstrutiva.

Com esses resultados em mãos, deve-se buscar diagnóstico diferencial das possíveis causas.

Consulta com o especialista deve ser considerada quando existir a probabilidade de malignidade, doença crônica autoimune ou necessidade de intervenção.

Referências bibliográficas

1. Chowdhury Jr. CN, Jansen PLM. Bilirubin metabolism and its disorders. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (editors). Hepatology. A textbook of liver disease. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p.1449-85.
2. Wolkoff AW, Berk PD. Bilirubin metabolism and jaundice. In: Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF (editors). Schiff's diseases of the liver. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
3. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. World J Gastroenterol. 2013;19(38):6398-407.
4. Kamisako T, Kobayashi Y, Takeuchi K, Ishihara T, Higuchi K, Tanaka Y, et al. Recent advances in bilirubin metabolism research: the molecular mechanism of hepatocyte bilirubin transport and its clinical relevance. J Gastroenterol. 2000;35(9):659-64.
5. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Bilirubin metabolism. UpToDate2014. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/bilirubin-metabolism?source=search_result&search=metabolismo+da+bilirrubina&selectedTitle=1%7E150. Acessado em: 18 dez 2014.
6. HJ. Evaluation of the "jaundice" patient in clinical practice. 3rd ed. In: MacBryde CM (editor). Signs and symptoms. Philadelphia: Lippincott; 1964. p.858.
7. Fabris L, Cadamuro M, Okolicsanyi L. The patient presenting with isolated hyperbilirubinemia. Dig Liver Dis. 2009;41(6):375-81.
8. Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. J Hepatol. 2003;38(1):107-17.
9. Costa E. Hematologically important mutations: bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene mutations in Gilbert and Crigler-Najjar syndromes. Blood Cells Mol Dis. 2006;36(1):77-80.
10. Canu G, Minucci A, Zuppi C, Capoluongo E. Gilbert and Crigler Najjar syndromes: an update of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation database. Blood Cells Mol Dis. 2013;50(4):273-80.
11. Doyama H, Okada T, Kobayashi T, Suzuki A, Takeda Y, Mabuchi H. Effect of bilirubin UDP glucuronosyltransferase 1 gene TATA box genotypes on serum bilirubin concentrations in chronic liver injuries. Hepatology. 2000;32(3):563-8.
12. de Souza MMT. Frequência do alelo UGT1A1*28 (síndrome de Gilbert) em pacientes portadores de hepatite crônica C e em controles sadios. São Paulo: University of São Paulo School of Medicine; 2009.

13. Strassburg CP. Hyperbilirubinemia syndromes (Gilbert-Meulengracht, Crigler--Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome). Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(5):555-71.
14. Bancroft JD, Kreamer B, Gourley GR. Gilbert syndrome accelerates development of neonatal jaundice. J Pediatr. 1998;132(4):656-60.
15. Astolfi RH, Bugano DD, Francisco AA, de Souza MM, Ono-Nita SK, Baracat EC. Is Gilbert syndrome a new risk factor for breast cancer? Med Hypotheses. 2011;77(2):162-4.
16. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. Hum Mutat. 2000;16(4):297-306.
17. Assy N, Jacob G, Spira G, Edoute Y. Diagnostic approach to patients with cholestatic jaundice. World J Gastroenterol. 1999;5(3):252-62.
18. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349(5):474-85.
19. Arthur C, Mahomed K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management; a survey of Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology fellows. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2014;54(3):263-7.
20. FO B. Doenças hepáticas na gravidez. In: Gayotto LCC AV (editor). Doenças do fígado e vias biliares. 2. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p.945-56.
21. Keppler D. The Roles of MRP2, MRP3, OATP1B1, and OATP1B3 in conjugated hyperbilirubinemia. Drug Metab Dispos. 2014;42(4):561-5.
22. Respaud R, Benz-de Bretagne I, Blasco H, Hulot JS, Lechat P, Le Guellec C. Quantification of coproporphyrin isomers I and III in urine by HPLC and determination of their ratio for investigations of multidrug resistance protein 2 (MRP2) function in humans. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2009;877(30):3893-8.
23. Bar-Meir S, Baron J, Seligson U, Gottesfeld F, Levy R, Gilat T. 99mTc-HIDA cholescintigraphy in Dubin-Johnson and Rotor syndromes. Radiology. 1982;142(3):743-6.
24. Campbell SD, Lau WF, Xu JJ. Interaction of porphyrins with human organic anion transporting polypeptide 1B1. Chem Biol Interact. 2009;182(1):45-51.
25. Balfe DM, Ralls PW, Bree RL, DiSantis DJ, Glick SN, Levine MS, et al. Imaging strategies in the initial evaluation of the jaundiced patient. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology. 2000;215(Suppl):125-33.
26. Saini S. Imaging of the hepatobiliary tract. N Engl J Med. 1997;336(26):1889-94.
27. Cooperberg PL, Gibney RG. Imaging of the gallbladder, 1987. Radiology. 1987;163(3):605-13.
28. Dahan P, Andant C, Levy P, Amouyal P, Amouyal G, Dumont M, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. Gut. 1996;38(2):277-81.
29. Romagnuolo J, Currie G; group CATECs. Noninvasive vs. selective invasive biliary imaging for acute biliary pancreatitis: an economic evaluation by using decision tree analysis. Gastrointest Endosc. 2005;61(1):86-97.
30. Nydegger A, Bednarz A, Hardikar W. Use of daytime phototherapy for Crigler--Najjar disease. J Paediatr Child Health. 2005;41(7):387-9.
31. Dennery PA, Seidman DS, Stevenson DK. Neonatal hyperbilirubinemia. N Engl J Med. 2001;344(8):581-90.
32. Sugatani J, Kojima H, Ueda A, Kakizaki S, Yoshinari K, Gong QH, et al. The phenobarbital response enhancer module in the human bilirubin UDP-glucuronosyltransferase UGT1A1 gene and regulation by the nuclear receptor CAR. Hepatology. 2001;33(5):1232-8.

Doenças da Vesícula e das Vias Biliares

21

Martha Regina Arcon Pedroso
Karla Sawada Toda
Ana Luiza Vilar Guedes

SUMÁRIO

Litíase biliar

Introdução

A litíase biliar é uma das patologias gastrintestinais mais prevalentes no mundo, acometendo cerca de 20 a 25 milhões de adultos nos Estados Unidos[1,2]. Apesar de a maioria dos pacientes permanecer assintomática, uma parcela evolui com sintomas e/ou complicações, levando a mais de 750 mil colecistectomias nos Estados Unidos anualmente. A prevalência da doença aumenta com a idade, em ambos os sexos e com o aumento da expectativa de vida e a crescente prevalência da obesidade a incidência da doença tende a crescer[1,3].

A prevalência da litíase biliar varia amplamente de acordo com a região. Em países ocidentais, a prevalência é de aproximadamente 7,9% em homens e 16,6% em mulheres. Em asiáticos, a taxa varia de 3 a 15% e é praticamente inexistente entre africanos (menos de 5%)[3]. No Brasil, estudos que avaliam a prevalência de colelitíase são escassos. Coelho et al. sugerem a prevalência de 9,3% da população de indivíduos com mais de 20 anos de idade[4].

A colelitíase é uma doença hepatobiliar crônica recorrente e a origem pode advir da deficiência no metabolismo do colesterol, bilirrubina ou dos ácidos biliares, levando à formação de cálculos biliares no ducto biliar hepático, ducto biliar comum ou na vesícula biliar[1,2].

O componente genético na patogênese da litíase biliar tem sido amplamente estudado[1-3]. Um polimorfismo de nucleotídeo único conferindo risco elevado de formação de litíase biliar foi identificado no transportador ABCG5/G8 do colesterol hepático, em pacientes com litíase biliar[3]. No estudo do genoma dos níveis de bilirrubina sérica, uma variante do gene da síndrome de Gilbert foi associada à litíase biliar, a uridino difosfato-glucoroniltransferase 1A1 (UGT1A1), com predomínio de cálculos de colesterol. A mutação no gene que codifica o transportador de fosfolipídeos canaliculares (ABCB4) do hepatócito está associada a baixos níveis de fosfatidilcolina na bile, resultando em maior risco de precipitação do colesterol[2,3].

Fatores de risco

Os principais fatores de risco associados à litíase biliar estão listados no Quadro 1[1-3,5].

Patogenia

Litíase de colesterol

Os cálculos de colesterol são o tipo mais comum de litíase biliar, correspondendo a mais de 80% dos casos nos países ocidentais industrializados. São compostos puramente por colesterol (cristais de colesterol) ou o tem como seu principal constituinte (> 50%) associado a uma mistura de sais de cálcio, pigmentos da bile, proteínas e ácidos graxos. Os cálculos pigmentares são compostos primariamente por bilirrubinato de cálcio, contendo menos de 20% de colesterol[1-3].

Os principais componentes da bile na vesícula biliar são ácidos biliares (72%), fosfolipídeos (24%), principalmente lecitina, colesterol não esterificado (4%) e outros (bilirrubina conjugada, proteínas, eletrólitos, muco, raramente drogas e seus metabólitos). Em um estado litogênico, a porcentagem de colesterol não esterificado encontra-se elevada gerando desequilíbrio na composição relativa dos três principais componentes. Em um contexto em que a concentração de colesterol excede a solubilidade, os cristais de colesterol podem precipitar na bile e formar cálculos. A formação de cristais de colesterol requer a presença de um ou mais dos seguintes fatores: supersaturação de colesterol, aceleração da nucleação e/ou hipomotibilidade/estase da vesícula biliar[1-3].

Supersaturação de colesterol

A solubilidade do colesterol é um delicado balanço entre concentrações relativas de colesterol, fosfolipídeos e ácidos biliares. Ante o aumento isolado da concentração de colesterol ou de uma redução nas concentrações de fosfo-

Quadro 1. Principais fatores de risco para litíase biliar
Demográficos História familiar, sexo feminino, progressão de idade, etnia
Dietéticos Dieta rica em calorias e carboidratos altamente refinados, pobre em fibras e gorduras não saturadas, nutrição parenteral total
Estilo de vida Baixo grau de atividade física, gravidez e multiparidade, jejum prolongado, rápida perda de peso
Condições associadas Cirrose alcoólica, cirurgia bariátrica, diabetes melito, dislipidemia, terapia estrogênica ou uso de anticoncepcionais orais, estase da vesícula biliar ou intestinal, hiperinsulinismo, síndrome metabólica e obesidade

lipídeos e ácidos biliares, ocorre a supersaturação de colesterol na bile. Entretanto, *in vivo*, a supersaturação de colesterol não é suficiente isoladamente para produzir a precipitação de colesterol[2].

Fatores ambientais, como obesidade, idade e efeitos de drogas são os mais comuns na geração de aumento na síntese e na secreção de colesterol. Fatores genéticos, como mutação da CYP7A1 e o gene MDR3, também participam do processo. Além disso, a hipossecreção de ácidos biliares pode levar à supersaturação, principalmente pela redução na produção ou no excesso de perda intestinal[2,3].

Aceleração da nucleação

Nucleação corresponde ao processo inicial de condensação e agregação de cristais de colesterol submicroscópicos (formados na supersaturação da bile) em partículas maiores. Após a nucleação, a cristalização forma cristais mono-hidrato de colesterol que são os precursores dos cálculos de colesterol.

O mais importante fator pró-nucleação é a glicoproteína mucina da vesícula biliar, que consiste em complexo de proteínas com núcleo hidrofóbico que pode se ligar e promover a matriz para a formação do cálculo. Tem sido demonstrado que a taxa de secreção de mucina encontra-se aumentada na bile litogênica e consequentemente acelera a cristalização de colesterol. Fatores antinucleação incluem apolipoproteínas A-I, A-II e glicoproteína biliar[2,3].

Hipomotilidade vesicular

A hipomotilidade da vesícula biliar resulta em esvaziamento incompleto da bile, a exemplo de jejum prolongado. Essa estase biliar facilita o desenvolvimento de cristais de colesterol em seu interior com consequente aglomeração. A vesícula biliar apresenta esvaziamento lento na gravidez, jejum e durante dietas com restrição calórica, sendo estas condições associadas à formação de cálculos[1-3].

O mecanismo exato da hipomotilidade da vesícula e da doença por cálculos biliares permanece desconhecido. Uma teoria é a de que as moléculas de colesterol sejam miotóxicas ao músculo liso da parede da vesícula. Adicionalmente, o papel do sistema autonômico ou da colecistocinina (CCK) – potencial estimulador fisiológico da contratilidade da vesícula – permanece controverso[2,3].

Lama biliar

Consiste em fluido viscoso composto pela mistura de partículas e bile que ocorre quando os solutos se precipitam na bile. Microscopicamente, é composto por cristais de colesterol, cristais de colesterol-lecitina e grânulos de bilirrubinato de cálcio, envolto por gel de mucina; pode ainda conter complexos proteína-lipídeos e xenobióticos (como ceftriaxona)[2,3] (Figura 1).

A história natural da lama biliar varia bastante e a evolução é imprevisível, desde resolução completa até a progressão para cálculos biliares[2,3]. Há a hipótese de que possa ser precursora de cálculos biliares, porém, não está

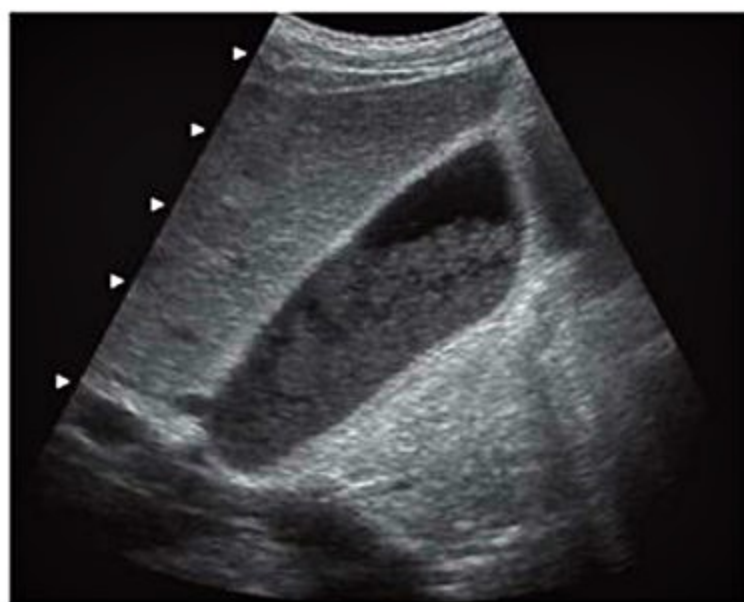



Figura 1. Vesícula biliar com barro biliar vistos à US. Imagem cedida pelo Dr. André Luis Montagnini do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HCFMUSP.

bem esclarecida a resolução espontânea na maioria dos pacientes e o desenvolvimento de cálculos biliares em uma minoria. Sabe-se que há um desequilíbrio entre a produção e a eliminação de mucina e que o processo de nucleação persiste. Suas complicações incluem cólica biliar, colangite aguda e pancreatite aguda, condições também encontradas na colelitíase.

Litíase pigmentar

Nos Estados Unidos, os cálculos pigmentares correspondem a aproximadamente 20% de todos os cálculos, porcentagem mais elevada em populações da Ásia[1-3]. Os cálculos pigmentares são subclassificados em tipo preto e marrom, cada um com a morfologia particular, patogênese e condições clínicas associadas.

Os cálculos pigmentares são formados pela precipitação de bilirrubina na bile[6]. Esse processo pode ocorrer como consequência ao aumento da concentração de cálcio ionizado (p. ex., hiperparatireoidismo) ou pelo aumento de ânions de bilirrubina desconjugada na bile. Causas deste último incluem: secreção aumentada de bilirrubina conjugada na bile (estados de hemólise crônica, como na cirrose e anemia falciforme) e aumento da síntese de bilirrubina desconjugada como resultado do aumento na quantidade/atividade da betaglucuronidase, responsável por hidrolisar a bilirrubina conjugada e formar a bilirrubina desconjugada.

Os cálculos de pigmentos pretos são compostos primariamente por bilirrubinato de cálcio puro, mas contém também carbonato e fosfato de cálcio. São formados na vesícula biliar em ambiente estéril em pacientes com estados hemolíticos crônicos (p. ex., anemia falciforme, esferocitose hereditária), cirrose hepática, síndrome de Gilbert e fibrose cística. Pacientes com doença ileal (p. ex., doença de Crohn) ou ressecções ileais também apresentam predisposição a cálculos pigmentados[3,6].

A patogênese dos cálculos pretos envolve dois mecanismos: a hipersecreção de bilirrubina conjugada, em que, nos estados de hemólise crônica, favorece maior desconjugação, com formação de sais com cálcio ou fosfato que precipitam na bile, e um defeito na acidificação da bile que favorece a precipitação dos sais de cálcio.

Os cálculos de pigmentos marrons são compostos por sais de cálcio de bilirrubina desconjugada com variáveis quantidades de colesterol e proteínas. São decorrentes de infecção crônica bacteriana na bile e associados à colonização da bile por organismos entéricos, sendo a *Escherichia coli*, *Bacteroides* e *Clostridium* as principais bactérias encontradas. Diferentemente dos outros tipos de cálculos, estes são primariamente encontrados em ductos biliares intra ou extra-hepáticos. Raramente são formados na vesícula como consequência de colecistite aguda[3,6].

A patogênese dos cálculos marrons envolve a estase biliar nos ductos biliares e a infecção bacteriana anaeróbica da bile. Os três compostos bacterianos envolvidos são betaglucuronidase (produção de bilirrubina desconjugada), fosfolipase A (produção de ácidos graxos) e hidrolases de ácidos biliares (produção de ácidos biliares desconjugados). Os produtos aniônicos desses três compostos formam um complexo insolúvel com cálcio, que se precipitam, formando cálculos. A consequente obstrução ductal promove maior estase e infecção bacteriana, perpetuando o ciclo.

Diagnóstico

Cálculos biliares são frequentemente descobertos incidentalmente durante ultrassonografia (US) de abdome ou tomografia computadorizada (TC) do abdome. Cerca de 10 a 20% de pacientes assintomáticos tornam-se sintomáticos em período de 5 a 20 anos do diagnóstico, a taxa de 2% ao ano. A descoberta de litíase biliar nos estudos de imagens não significa a presença de doença[5,6].

História e exame físico

O primeiro sintoma quase sempre é a dor biliar que se caracteriza por dor abdominal contínua no quadrante superior direito do abdome ou no epigástrio, de início abrupto, de intensidade moderada a intensa, correspondendo à obstrução transitória do ducto cístico ou do ducto biliar comum, por um cálculo e que, pela distensão da vesícula, causa a dor visceral. Em 50% dos pacientes, a dor pode irradiar para a região escapular, ombro direito e abdome inferior. A dor atinge seu pico em uma hora e tende a se resolver gradativamente após uma a cinco horas, quando o cálculo se desloca. Náuseas e vômitos são frequentes e a dor pode ser precitada pela ingestão de alimentos gordurosos.

Caso o quadro se prolongue (> 5 horas), deve-se suspeitar de complicações (p. ex., colecistite aguda, pancreatite biliar aguda ou obstrução biliar). A taxa de complicações no portador de litíase biliar sintomática é de 1 a 3% ao ano. Em portadores de litíase biliar que nunca tiveram sintomas, a taxa de complicações é de somente 0,1 a 0,3% ao ano. Em mais de 90% dos pacientes que apresentam seu primeiro quadro de cólica biliar, há recorrência da dor dentro de 10 anos, sendo dois terços em dois anos[3,5].

O exame físico encontra-se geralmente normal, podendo apresentar leve dor ou sensibilidade no abdome superior.

Exames laboratoriais e de imagem

Os exames laboratoriais (hemograma, enzimas hepáticas, bilirrubina e enzimas pancreáticas), no geral, encontram-se normais, na litíase biliar não complicada.

A US de abdome superior é o método de escolha para o diagnóstico de cálculos biliares com diâmetro ≥ 15 mm, com alta sensibilidade (95%) e especificidade (78%), além de ser um exame rápido, amplamente disponível, livre de radiação e de baixo custo. O achado característico é um ou mais focos hiperecogênicos móveis com sombra acústica dentro da vesícula biliar que se move de acordo com a posição do paciente (Figura 2). Essa mobilidade permite a diferenciação de pólipos ou carcinomas da vesícula biliar. O método possibilita ainda o estudo do tamanho da vesícula biliar e a detecção de espessamento da parede e/ou líquido pericolecístico (sinais de colecistite aguda)[3,5].

A TC de abdome é útil para a detecção ou a exclusão de cálculos biliares, porém, tem menor sensibilidade (79%) que a US, é mais cara e utiliza radiação. A colangiografia por ressonância magnética (colângio-RM) não é utilizada para o rastreamento da doença, porém, auxilia na investigação de dilatações das vias biliares, com alta sensibilidade (85%) para detecção de litíase biliar. Apesar de ser um método livre de radiação, é caro, com disponibilidade limitada.

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) tem valor diagnóstico e terapêutico, com alta sensibilidade (85 a 87%) e especificidade (100%) para deter-

Figura 2. Vesícula biliar com múltiplos cálculos alinhados e sombra acústica vistos à US. Imagem cedida pelo Dr. André Luis Montagnini do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HCFMUSP.

minar obstrução biliar e cálculos na via biliar (coledocolitíase). Entretanto, não é um método de rastreio de cálculos biliares, pois é invasivo e com risco de complicações, como colangite e pancreatite.

A radiografia simples do abdome é útil na exclusão de causas agudas de dor abdominal (obstrução intestinal, perfuração visceral, litíase renal, pancreatite crônica calcificada).

Tratamento

Terapia cirúrgica

Pacientes sintomáticos têm indicação de abordagem cirúrgica, sendo a colecistectomia videolaparoscópica (CVL) eletiva o método padrão[4,7]. A CVL proporciona menor período de internação (inferior a três dias), menor taxa de complicações, maior rapidez na recuperação e, consequentemente, menor custo, comparando-se à colecistectomia aberta. A taxa de conversão de CVL para cirurgia aberta é de 2 a 15%. Os fatores que aumentam o risco de conversão incluem sexo masculino, idade maior ou igual 60 anos, cirurgia abdominal prévia e colecistite aguda.

Em pacientes assintomáticos, a colecistectomia profilática está indicada para casos selecionados (Quadro 2). Não é recomendada de rotina para todos os portadores de colelitíase assintomática pelo baixo risco de sintomas (2 a 4% ao ano) e complicações (0,1 a 0,3% ao ano)[7].

A litotripsia por ondas de choque extracorpórea é uma alternativa terapêutica não invasiva para pacientes sintomáticos que não são candidatos à cirurgia. A principal desvantagem é a alta taxa de recorrência dos cálculos (11 a 29% após dois anos)[3,6].

Terapia medicamentosa

O tratamento da dor biliar pode ser realizado com anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e/ou derivados opioides. Agentes antiespasmódicos, como a escopolamina, também podem ser utilizados, atuando no relaxamento e no alívio dos espasmos da vesícula biliar. Entretanto, estudos comparativos demostraram que os AINES promovem melhora da dor com mais rapidez. O jejum deve ser adotado como parte do tratamento, no episódio agudo de dor biliar, para evitar a liberação de CCK endógena e consequente estimulação da contratilidade vesicular[5,7].

Para pacientes portadores de cálculos pigmentados, não é recomendada terapia medicamentosa, além da analgesia. Para os portadores de cálculos de colesterol, pouco sintomáticos, sem complicações, pode ser empregada a terapia de dissolução com ácido ursodesoxicólico (AUDC). O AUDC atua reduzindo a saturação de colesterol na bile e permitindo a dissolução de cristais e cálculos de colesterol, com taxa de dissolução completa em cerca de 50% dos pacientes portadores de cálculos (5 a 10 mm de diâmetro). Em média, o tempo de tratamento é de 6 a 18 meses, com dose do AUDC entre 10 a 15 mg/kg ao dia. Cálculos maiores que 15 mm raramente são dissolvidos com AUDC. As desvantagens são a elevada taxa de recorrência (30 a 50%, em três a cinco anos) e o longo tempo de observação[7,8].

Populações especiais

Gestantes

O tratamento inicial é o cuidado de suporte. O controle da dor pode ser obtido com o uso de meperidina endovenosa, devendo-se evitar o uso de AINES. A cirurgia é reservada para pacientes com dor biliar recorrente e intratável e/ou com complicações relacionadas. Pelas evidências de segurança em todos os trimestres da gestação, a abordagem laparoscópica é a intervenção cirúrgica de escolha[5].

Cirrose hepática

Nessa população, encontra-se maior taxa de litíase vesicular do que na população geral, provavelmente devido à disfunção da vesícula biliar e à hemólise aumentada. Há ainda maior risco de complicações cirúrgicas

Quadro 2. Colelitíase assintomática: indicações de colecistectomia profilática

Perfil de pacientes	Evidências
Crianças	Exposição física prolongada aos cálculos biliares
Obesos mórbidos candidatos à cirurgia bariátrica	Rápida perda de peso com maior risco de desenvolver sintomas
Risco elevado de câncer de vesícula biliar ▪ Cálculos > 3 cm ▪ Vesícula em porcelana ou pólipos na vesícula com rápido crescimento ou > 1 cm ▪ Americanos nativos	Maior risco de câncer de vesícula biliar Americanos nativos têm risco de 3 a 5% para câncer de vesícula biliar
Portadores de anemia falciforme	Maior risco de formação de cálculos de bilirrubinato de cálcio pela hemólise crônica Maior risco de se tornarem sintomáticos
Coexistência de cálculos pequenos e dismotilidade da vesícula biliar	Maior risco de pancreatite

(sangramento) e pós-cirúrgicas (disfunção hepática). A colecistectomia laparoscópica é o procedimento de escolha nos portadores sintomáticos, Child-Pugh classes A e B[5,6].

Complicações

Colecistite

É a complicação mais frequente da litíase biliar[6,8] (Figura 3). É decorrente de resposta inflamatória oriundas de causas mecânicas, químicas ou bacterianas com consequente isquemia da mucosa e da parede da vesícula biliar em razão do aumento da pressão intraluminal e da distensão da vesícula[9] (ver tema Colescistite adiante).

Coledocolitíase

Cerca de 10 a 15% dos casos de litíase vesicular, são acompanhados de migração dos cálculos para o ducto biliar comum. Em pacientes que realizam colecistectomia por colelitíase sintomática, encontram-se cálculos no colédoco em 3 a 33% dos casos. As principais complicações são icterícia obstrutiva, colangite e pancreatite[9,10].

A formação primária de cálculos nos ductos biliares pode ocorrer nas patologias associadas aos cálculos pigmentados e na deficiência genética do ABCB4, pelo prejuízo no metabolismo dos fosfolipídeos.

Os pacientes podem apresentar dor biliar, elevação de enzimas hepáticas hepatocelulares e canaliculares, em geral com predomínio das últimas. Em caso de obstrução persistente do colédoco, ocorre elevação dos níveis de bilirrubina total, às custas da fração de bilirrubina direta, manifestando-se, clinicamente com icterícia. O processo inflamatório de um quadro de colecistite aguda também pode resultar na elevação bioquímica de enzimas hepatocelulares, interferindo na acurácia dos parâmetros bioquímicos como preditores de coledocolitíase.

O exame ultrassonográfico faz parte da avaliação inicial de coledocolitíase, porém, possui baixa acurácia para estudo da obstrução extra-hepática precoce, com sensibilidade de 12 a 55%, limitando a indicação de exploração da via biliar no pré-operatório. A colangio-RM é a técnica não invasiva mais confiável para avaliação de coledocolitíase, com acurácia semelhante à da CPRE. Suas principais limitações são a presença de lama biliar no colédoco, cálculos menores que 3 mm de diâmetro e alto custo. A CPRE permanece como a técnica padrão-ouro para o diagnóstico de doenças dos ductos biliares e pancreáticas, além de permitir intervenção terapêutica para abordagem da coledocolitíase, como a retirada de cálculos e a realização de papilotomia[10].

Pacientes com cálculos presentes em vesícula e colédoco devem ser submetidos à divisão terapêutica, com realização de CPRE antes ou após a colecistectomia. Se a probabilidade de coledocolitíase simultânea for alta, realiza-se papilotomia endoscópica pré-operatória e extração do cálculo. Se a probabilidade for baixa, a CPRE pré-operatória não deve ser realizada, optando-se por estudo das vias biliares por métodos não invasivos, como a colangio-RM. Pacientes com cálculos sintomáticos do colédoco e que já foram submetidos previamente à colecistectomia devem ser submetidos à papilotomia endoscópica e extração dos cálculos. Em casos de impossibilidade ou falha da terapia transpapilar endoscópica, deve ser empregada a terapia percutânea, trans-hepática ou cirúrgica da coledocolitíase[6,10] (Figuras 4 e 5).

Figura 3. **(A)** Colecistite aguda; **(B)** vesícula biliar normal. Imagem cedida pelo Dr. André Luis Montagnini do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HCFMUSP.

Colangite

A colangite aguda é uma grave complicação decorrente da estase da bile e de infecção bacteriana da via biliar que deve ser tratada rapidamente, com risco de evolução para sepse e óbito. Caracteriza-se por febre, icterícia e dor abdominal (tríade de Charcot). Essa tríade associação à alteração do nível de consciência e hipotensão configura a pêntade de Reynolds. O tratamento baseia-se em antibioticoterapia endovenosa e realização de drenagem da via biliar[3,5,11] (ver tema Colangite aguda adiante).

Pancreatite biliar

A pancreatite biliar aguda é uma complicação potencialmente fatal, com mortalidade geral de 2 a 7%, apesar de intervenção agressiva. Dois principais desfechos refletem a gravidade da doença: a falência do órgão e a necrose pancreática[12] (ver Capítulo 33, "Neoplasias pancreáticas").

Figura 4. Coledocolitíase. Imagem cedida pelo Dr. André Luis Montagnini do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HCFMUSP.

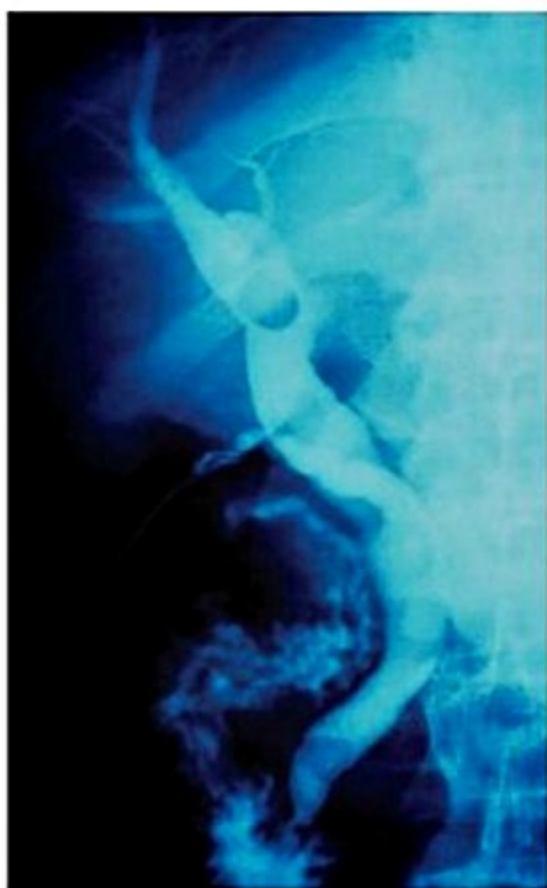



Figura 5. Coledocolitíase – colangiografia intraoperatória. Imagem cedida pelo Dr. André Luis Montagnini do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HCFMUSP.

Fístulas biliares

São comunicações anormais do sistema biliar para uma localização interna ou externa. A fisiopatologia inclui obstrução biliar, infecção, necrose e fistulização. As fístulas externas são comunicações do sistema biliar para a pele (colecistocutâneas), originadas espontânea ou cirurgicamente, e as fístulas internas podem se formar para o trato gastrintestinal, cavidade torácica, estruturas geniturinárias e sistema vascular. Apesar de raras (< 1% dos casos) podem causar elevada morbidade e mortalidade[9,11].

Síndrome de Mirizzi

Caracteriza-se pela obstrução do ducto hepático comum por compressão extrínseca de cálculos da vesícula biliar ou do ducto cístico. Geralmente, ocorre pela impactação de um cálculo maior no colo da vesícula biliar ou no infundíbulo, adjacente aos ductos extra-hepáticos, podendo evoluir com o desenvolvimento de fístulas colecistobiliares e colecistoentéricas, caracterizando diferentes estádios da doença.

Ocorre em 0,2 a 1,5% dos pacientes com colelitíase[6,9,11]. Predomina em mulheres, entre a quinta e a sétima décadas de vida, gerando sintomas de icterícia obstrutiva. As principais complicações são colecistite aguda, colangite ou pancreatite.

A CPRE é o método de escolha para avaliação, com acurácia de 55 a 90% para detecção da síndrome de Mirizzi. O tratamento baseia-se no estágio da doença, podendo variar desde colecistectomia até reconstrução biliar. Em razão de aproximadamente 25% dos casos de síndrome de Mirizzi estarem relacionados com câncer da vesícula biliar, uma avaliação intraoperatória histológica por congelamento deve ser realizada para permitir adequada ressecção da lesão.

Fístulas bilioentéricas

Ocorrem, na maioria, por colelitíase crônica não tratada. A fístula colecistoduodenal é a mais comum (75 a 80%) e geralmente é clinicamente silenciosa ou gera sintomas digestivos vagos. As fístulas colecistocólicas ocupam o segundo lugar em frequência, e podem gerar um quadro clínico mais exuberante, pelo influxo de bactérias do cólon para o sistema biliar, resultando em crises de colangite, além de perda ponderal e diarreia, ocasionada pelo efeito irritativo dos ácidos biliares na mucosa colônica, que pode ser o primeiro sintoma desse tipo de fístula. O tratamento consiste em colecistectomia e ressecção do trato da fístula[11].

Íleo biliar

Ocorre quando, na presença de fístula colecistoentérica, há migração de cálculos maiores (≥ 2 cm) para o intestino, resultando em obstrução mecânica. Acomete mais mulheres, com média de idade de 70 anos. Os sintomas obstrutivos podem ser intermitentes, pela progressão do cálculo. Os achados de obstrução do intestino delgado, pneumobilia e cálculo aberrante no trato gastrointestinal constitui a tríade de Rigler, ocorrendo em somente 20 a 35% dos casos relatados. A TC possui sensibilidade de 93% para o diagnóstico de íleo biliar, mas o diagnóstico é geralmente tardio (3 a 8 dias após o início dos sintomas)[9,11].

O tratamento consiste em adequada reposição volêmica e de eletrólitos e cirurgia. A realização de colecistec-

tomia com remoção do trato da fístula é controversa pela maior taxa de mortalidade (16,9%) em relação à enterotomia isolada (11,7%)[9].

Síndrome de Bouveret

É uma variante do íleo biliar descrita por Leon Bouveret, em 1896, em dois pacientes com obstrução gástrica por cálculos. O mecanismo de obstrução é similar ao do íleo biliar, porém, o sítio de obstrução é o bulbo duodenal, duodeno pós-bulbar, piloro ou a área pré-pilórica. Os sintomas típicos são náuseas (86%) e dor abdominal (71%). O diagnóstico por endoscopia digestiva alta ocorre em 69% dos casos pela visualização direta do cálculo impactado; entretanto, alguns cálculos podem estar localizados profundamente na mucosa, sendo a TC geralmente utilizada para confirmar achados endoscópicos e delinear a anatomia da fístula bilioentérica. A enterolitotomia aberta ou laparoscópica, com ou sem colecistectomia, e fechamento da fístula é o procedimento terapêutico mais utilizado[9,11].

Figura 6. Vesícula biliar aberta. Colecistite aguda. Imagem cedida pelo Dr. André Luis Montagnini do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HCFMUSP.

Colecistites

Colecistite aguda

Introdução – etiopatogenia

A colecistite aguda por definição é a inflamação da vesícula biliar (Figura 6). Em geral, é decorrente da obstrução do ducto cístico, sendo responsável por 14 a 30% das colecistectomias[13,14]. A principal causa da obstrução do ducto cístico é a litíase vesicular lama biliar; as causas menos comuns são neoplasia da vesícula biliar, pólipos da vesícula biliar, parasitas ou corpos estranhos. Na minoria dos casos, pode ocorrer colecistite acalculosa.

Na vigência de obstrução do ducto cístico, a produção de muco pela mucosa da vesícula biliar gera aumento da pressão vesicular, estase venosa, seguida por estase arterial, isquemia e necrose. O tecido necrótico pode levar a complicações, como perfuração da vesícula biliar e empiema.

Quadro clínico

Dor abdominal contínua e de muitas horas de duração, no quadrante superior direito ou no epigástrio ocorre na maioria dos casos, podendo apresentar irradiação em faixa, para o dorso, cedendo gradualmente. Os pacientes descrevem, muitas vezes, episódios prévios de dor biliar e, por vezes, tem caráter pós-prandial, particularmente após refeições gordurosas. Náuseas, vômitos e anorexia são comumente associados à colecistite aguda.

Ao exame físico, pode estar presente febre, taquicardia e sensibilidade à palpação da região epigástrica ou do quadrante superior direito. Alguns apresentam o sinal de Murphy. Alterações laboratoriais como leucocitose está presente em 51 a 53% dos pacientes[13,14]. Enzimas hepáticas elevadas (transaminases e fosfatase alcalina) também podem ser observadas com frequência, assim como elevação moderada de amilase.

Diagnóstico

O diagnóstico deve sempre ser orientado pela história, exames físico, laboratoriais e de imagem. O exame padrão-ouro para o diagnóstico definitivo é o exame anatomopatológico da vesícula biliar[13]. Em pacientes sintomáticos, os exames de imagem permitem identificar alterações anatômicas e/ou funcionais da vesícula biliar que sugerem a patologia. À US, o espessamento da parede da vesícula biliar (> 4 mm) secundário ao edema, cálculos biliares ou lama e líquido pericolecístico são achados sugestivos de colecistite aguda, com sensibilidade de 90 a 95%, sendo o exame de escolha inicial para a investigação[13-16]. A cintilografia das vias biliares é um método de imagem alternativo que utiliza o 2,6-dimetil-ácido iminodiacético (HIDA) para a visualização do sistema biliar. Em caso de obstrução do ducto cístico, como tipicamente encontrado na colecistite aguda, a vesícula biliar não é visualizada. Possui sensibilidade superior (78 a 100%) em relação à US para o diagnóstico de colecistite[13,14]. A colângio-RM vem sendo amplamente utilizada para o estudo hepatobiliar, com sensibilidade de 50 a 91%. Tem as vantagens de fornecer informações do abdome na totalidade, além do sistema biliar, e não utilizar radiação ionizante[14].

Em 2007, foram publicadas as diretrizes de Tóquio[13,15] e atualizadas em 2012[16] (Quadros 3 e 4), com sensibilidade de 91,2% e especificidade de 96,9% para o diagnóstico de colecistite aguda.

As limitações desse critério são a subvalorização do quadro em pacientes pouco sintomáticos e a baixa realização da dosagem de proteína C-reativa na investigação[15,16].

Tratamento

A colecistectomia videolaparoscópica é considerada o padrão-ouro para o tratamento de colecistite aguda[13-17]. Antibióticos com espectro para Gram-negativos devem

Quadro 3. Diretrizes de Tóquio (2012): critérios diagnósticos para colecistite aguda

A - Sinais e sintomas locais (1) Sinal de Murphy*, (2) Dor ou sensibilidade dolorosa no quadrante superior direito ou massa no quadrante superior direito **B - Sinais sistêmicos** (1) Febre, (2) Elevação de proteína C-reativa, (3) Leucocitose **C - Achados por imagem** Achados de imagem característicos de colecistite aguda
Diagnóstico suspeito: um item em A + um item em B **Diagnóstico definitivo: um item em A + um item em B + C**
Hepatite aguda, outras causas de dor abdominal e colecistite crônica devem ser excluídas

* Sinal de Murphy: cessação da inspiração pela palpação dolorosa no quadrante superior direito.

Quadro 4. Diretrizes de Tóquio (2012): classificação da gravidade para colecistite aguda

Graus		**Critérios**
Leve	Grau 1	Sem critérios para colecistite aguda grau II ou III Presença de inflamação leve da vesícula biliar, sem disfunção de órgão
Moderado	Grau 2	Associação com qualquer uma das condições a seguir: (1) Elevação de glóbulos brancos (> 18.000 células/mm³) (2) Massa palpável e dolorosa no quadrante superior direito (3) Duração > 72 horas (4) Evidência de inflamação local incluindo peritonite biliar, abscesso pericolestático, abscesso hepático, colecistite gangrenosa e colecistite enfisematosa
Grave	Grau 3	Associação com disfunção de qualquer um dos órgãos/sistemas a seguir: (1) Disfunção cardiovascular (hipotensão necessitando de dopamina ≥ 5 mcg/kg/min. ou qualquer dose de noradrenalina) (2) Disfunção neurológica (redução do nível de consciência) (3) Disfunção respiratória (relação da pressão parcial de oxigênio arterial pela fração inspirada de oxigênio < 300) (4) Disfunção renal (oligúria, creatinina > 2,0 mg/dL) (5) Disfunção hepática (PT-INR > 1,5*) (6) Disfunção hematológica (plaquetas < 100.000/mm³)

* INR: relação normalizada internacional (tempo de protrombina).

ser iniciados no preparo para a intervenção e, conforme os achados cirúrgicos e intercorrências, poderão ser suspensos ou mantidos e adequados aos resultados das culturas realizadas[17,18].

Existem vários estudos quanto à realização de colecistectomia laparoscópica precoce (CLP), realizada dentro de 72 horas, com o objetivo de reduzir o tempo de internação e subsequentes readmissões secundárias por colecistites ou colelitíase sintomática e, colecistectomia laparoscópica tardia (CLT), em que, inicialmente, o paciente recebe antibioticoterapia endovenosa e é submetido a cirurgia cerca de 4 a 8 semanas após o agravo inicial. Estudos controlados randomizados avaliaram os desfechos nas duas condutas e identificaram que a CLP propicia menor tempo de internação e, na CLT, cerca de 20% dos pacientes necessitaram de cirurgia de emergência pela persistência de sintomas, com maior risco de conversão para cirurgia aberta[13,17].

Pelas diretrizes de Tóquio, frente a um quadro de colecistite aguda leve, recomenda-se a CLP. Para a colecistite aguda moderada, a diretriz expõe que CLP ou CLT pode ser realizada, porém a intervenção deve ser conduzida somente por um cirurgião experiente e capaz de converter o procedimento para a cirurgia aberta diante condições operatórias que dificultem as identificações anatômicas. Em pacientes com colecistite aguda grave, é recomendado o manejo inicial conservador com antibioticoterapia, com a realização de colecistectomia percutânea, conforme a evolução, ficando a cirurgia reservada para os pacientes que não respondem a esta terapia[13,16,17].

A decisão de realizar avaliação intraoperatória do ducto biliar comum por imagem deve ser baseada em fatores de risco e apresentação do quadro clínico (presença de evidência clínica, laboratorial e/ou por imagem consistente com coledocolitíase)[13,14].

Colecistite aguda acalculosa

Introdução – etiopatogenia

É responsável por 2 a 15% dos casos de colecistite aguda não relacionada à litíase biliar e está associada à mortalidade acima de 41%[14]. Apresenta elevada taxa de complicações (40 a 100%), como perfuração da vesícula biliar, vesícula gangrenosa e vesícula enfisematosa.

É decorrente de estase biliar e isquemia da mucosa da vesícula biliar, porém, sua fisiopatologia não é bem esclarecida. Ocorre predominantemente em pacientes

criticamente enfermos, como em choque séptico, trauma grave, grandes queimados e cirurgias de grande porte não biliares. A estase biliar pode ser precipitada por jejum prolongado ou hiperalimentação. Pode ocorrer ainda em pacientes jovens, portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), associada à infecção por citomegalovírus e/ou *Criptosporidium*[17,19].

Quadro clínico

As manifestações clínicas são variáveis, podendo o paciente apresentar desde vaga dor abdominal até um quadro semelhante ao da colecistite aguda calculosa, com dor no quadrante superior direito, náuseas, vômitos, anorexia e febre. Nos pacientes críticos, deve-se manter alto grau de suspeição diante de febre e leucocitose persistentes, como diagnóstico de exclusão.

Diagnóstico por imagem

A avaliação por métodos de imagem é semelhante ao da colecistite aguda calculosa, com achados de espessamento da parede da vesícula biliar, fluido pericolecístico e distensão da vesícula biliar à US, porém com ausência de cálculos biliares ou lama biliar. Nos pacientes críticos com insuficiência renal ou cardíaca, o edema na parede da vesícula pode ser secundário à sobrecarga de volume e a interpretação por US torna-se difícil. Nesse contexto, a cintilografia pode fornecer dados adicionais para diagnóstico[19].

Tratamento

O tratamento de escolha é a colecistectomia[14,19], porém, a maioria dos pacientes críticos não é candidata à intervenção cirúrgica pela gravidade de da condição de base. Nos pacientes idosos, com alto risco cirúrgico e/ou críticos, a colecistostomia percutânea é uma opção, permitindo a drenagem da bile e a redução da pressão no interior da vesícula bile, porém, com maior risco de readmissão por complicações biliares.

Colecistite crônica

Introdução e fisiopatologia

A colecistite crônica é uma condição pouco compreendida e de existência controversa, acometendo principalmente pacientes do sexo feminino. Ocorre quando há episódios repetidos de distensão e inflamação da vesícula biliar, levando à gradual fibrose e disfunção da vesícula biliar. Histologicamente, é caracterizada pelo aumento de fibrose nas camadas subepitelial e subserosa e infiltrado de células mononucleares[14].

A principal causa é a obstrução intermitente do ducto cístico por cálculos biliares, gerando dor de caráter biliar ou episódios intermitentes de dor ou desconforto epigástrico que podem ocorrer em ciclos por meses ou anos[20].

Quadro clínico

O sintoma mais comum é a dor biliar, semelhante ao da colecistite aguda descrita previamente. Podem ocorrer ainda náuseas, vômitos e hiporexia. A dor pode não estar presente no momento da avaliação, mas a história clínica é sugestiva.

É importante realizar o diagnóstico diferencial da dor biliar com outras causas de dor abdominal (dispepsia, distensão abdominal por gases).

Diagnóstico por imagem

A US abdominal é o principal exame de imagem para o diagnóstico de colecistite crônica e evidencia a presença de cálculos biliares; porém, nem sempre há evidência de inflamação na vesícula biliar. A imagem sugestiva combinada com a história de episódios de dor biliar sugerem colecistite crônica calculosa. Em pacientes com quadro clínico sugestivo e cálculos biliares ausentes ao exame de imagem, considera-se colecistite crônica acalculosa, sendo, portanto, um diagnóstico de exclusão[19].

Tratamento

Na colecistite crônica calculosa, está indicada a colecistectomia eletiva. Na doença acalculosa, estudos demonstraram significativa melhora da dor biliar após a colecistectomia em pacientes que apresentavam evidência da redução da motilidade da vesícula biliar ao exame cintilográfico (HIDA)[19,20].

Colangite aguda

Introdução

A colangite aguda é uma doença sistêmica descrita pela primeira vez por Charcot, em 1877, como "febre hepática", em pacientes com dor abdominal, febre e icterícia, sendo, posteriormente denominada tríade de Charcot[15].

Os avanços nos cuidados intensivos, nos regimes de antibióticos e nas técnicas de drenagem biliar reduziram dramaticamente a taxa de mortalidade de mais de 50% na década de 1970, para menos de 7%, na década de 1980. Entretanto, a taxa de mortalidade permanece significativa sem o manejo adequado[21].

Etiopatogenia

A colangite aguda resulta da combinação de infecção biliar e obstrução parcial ou completa da via biliar. Apesar de a infecção biliar isolada não gerar colangite clinicamente evidente, a obstrução progressiva da via biliar produz aumento da pressão intraductal que, eventualmente, leva ao refluxo colangiovenoso e colangiolinfático. A translocação de bactéricas para a corrente sanguínea resulta em septicemia com altíssimo índice de mortalidade[21-23].

As principais etiologias e fatores de risco estão listados no Quadro 5.

Quadro clínico

Febre e dor abdominal são os sintomas mais frequentes (80% dos casos). A icterícia é menos frequente (60 a 70% dos casos) e formas graves com hipotensão e confusão mental são raras (3,5 a 7,7% dos casos). Nos idosos, a apresentação pode ser atípica, com sintomas vagos, gerando atraso no diagnóstico e no tratamento[22,23].

Diagnóstico

Alguns autores sugerem o diagnóstico baseado em sinais e sintomas clínicos, como presença na tríade de Charcot ou na pêntade de Reynolds; outros utilizam evidências radiológicas e/ou endoscópicas de material purulento na via biliar e/ou obstrução da via biliar[22,23].

De acordo com as diretrizes de Tóquio[15], atualizadas em 2012[21] (Quadro 6), o diagnóstico de colangite aguda, com base em achados clínicos, laboratoriais e de imagem apresenta, sensibilidade de 91,8% e especificidade de 77,7%.

A estratificação da gravidade da colangite aguda, baseada nas diretrizes de Tóquio (2012), é baseada na evidência de disfunção de órgão(s), semelhante à classificação de gravidade da colecistite aguda (Quadro 4), indicando grau grave (grau III) a presença de qualquer uma das condições – leucocitose > 12.000/mm³ ou leucopenia < 4.000/mm³, febre, idade ≥ 75 anos, bilirrubina total ≥ 5 mg/dL, hipoalbuminemia. A ausência de disfunção de órgãos configura grau moderado (grau II); o grau leve (grau I) é a colangite aguda, sem critérios para graus II/III[21].

Tratamento

O tratamento da colangite aguda é direcionado aos dois principais componentes etiológicos da doença – infecção biliar e obstrução – e se traduz por antibioticoterapia sistêmica e drenagem da via biliar, com cuidados de suporte apropriados[21-24].

Antibioticoterapia

Os agentes antibióticos devem ser empiricamente iniciados a todos os pacientes com suspeita de colangite[21-24]. A seleção do agente deve ser baseada no potencial de infecção da bactéria, na gravidade da doença e na presença ou ausência de comorbidades, como falência renal ou hepática, alergias, padrão de sensibilidade local e história de uso prévio de antibióticos.

O tempo e a duração da terapia antibiótica devem ser baseados na gravidade da doença e na resposta ao tratamento. Para casos leves, um curso de 2 a 3 dias de monoterapia com a combinação de penicilina/inibidor de betalactamase (piperacilina/tazobactam ou ampicilina/sulbactam) é geralmente suficiente. Doenças moderada e grave devem ser tratadas por, no mínimo, 5 a 7 dias com agentes de amplo espectro, como cefalosporinas de terceira e quarta gerações ou penicilina/inibidor de betalactamase. Caso haja falência terapêutica da droga de pri-

Quadro 5. Colangite aguda: principais causas de obstrução biliar

Etiologia		Fatores de risco
Litíase biliar	Originadas na vesícula biliar Cálculos primários dos ductos biliares	Estase biliar, estenoses, hemólise, parasitas
Estenoses biliares malignas	Neoplasia de pâncreas Colangiocarcinoma Neoplasia da vesícula biliar Tumor ampular Neoplasia de duodeno Metástase hepática ou linfonodos porto-hepáticos	Idade avançada, colangite esclerosante primária (paracolangiocarcinoma)
Estenoses biliares benignas	Pós-cirurgia Pancreatite crônica Pancreatite aguda Colangite esclerosante primária Colangite autoimune Litíase complicada Anomalias congênitas	Colecistectomia complicada, transplante hepático Pancreatite autoimune Síndrome de Mirizzi
Parasitas	*Ascaris lumbricoides* *Clonorchis sinensis* *Fasciola hepatica* *Opisthorchis felineus* *Opisthorchis viverrini*	Áreas endêmicas, imigrantes, viajantes
Outros	Divertículos duodenais Hemobilia Obstrução de prótese biliar Síndrome Sump	Idade avançada Coagulopatia, manipulação do ducto biliar Obstrução por alimentos após anastomose bilioentérica

Quadro 6. Diretrizes de Tóquio (2012): critérios diagnósticos para colangite aguda

A – Inflamação sistêmica (1) Febre e/ou calafrios (2) Dados laboratoriais: evidência de resposta inflamatória
B – Colestase (1) Icterícia (2) Dados laboratoriais: testes de função hepática anormais
C – Imagem (1) Dilatação biliar (2) Evidência de etiologia na imagem (estenose, cálculo, prótese etc.)
Sendo: A(2): leucocitose, elevação de proteína C-reativa ou outras alterações indicativas de inflamação B(2): elevação de enzimas hepáticas (FA, GGT, AST e ALT)*
Diagnóstico suspeito: um item em A + um item em B ou C
Diagnóstico definitivo: um item em A, um item em B e um item em C
* FA: fosfatase alcalina; GGT: gamaglutamiltransferase; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alaninoaminotransferase.

meira escolha, fluoroquinolonas e carbapenêmicos são alternativas recomendadas[22,23].

Drenagem biliar

A presença da obstrução biliar age como uma fonte persistente de infecção na colangite aguda e pode prejudicar a penetração biliar dos antibióticos levando a desfecho fatal, o que enfatiza a máxima importância da drenagem biliar no tratamento da doença[21,22].

A drenagem biliar pode ser realizada por CPRE, colangiografia transparietoepática (CTPH), ultrassonografia endoscópica (USE) ou cirurgia aberta, e a CPRE é a modalidade mais utilizada, seguida pela CTP. A CTPH tem um potencial maior de complicações do que a CPRE, como hemorragia intraperitoneal, peritonite biliar, maior tempo de hospitalização e desconforto associado ao cateter percutâneo[22,24]. Recentemente, demonstrou-se que a USE é um método alternativo eficaz para a drenagem da via biliar em relação à CTPH ou à cirurgia. A drenagem cirúrgica por cirurgia aberta deve ser reservada aos pacientes em que CPRE, CTPH ou USE tenham falhado ou estejam contraindicados.

As diretrizes de Tóquio sugerem que a drenagem biliar deve ser realizada o mais precocemente possível em pacientes com doença moderada (grau II) ou grave (grau III). Nos casos leves (grau I), com resposta favorável à terapia medicamentosa, recomenda-se a drenagem biliar dentro de 24 a 48 horas[15,21].

Colangite esclerosante primária

Introdução

A colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença colestática crônica do fígado e dos ductos biliares de causa desconhecida caracterizada por inflamação progressiva, fibrose e estenoses nos ductos biliares intra e extra-hepáticos[25]. Possui um curso clínico variável, embora mais frequentemente progrida para doença hepática terminal, com média de tempo do diagnóstico até óbito ou transplante hepático variando de 12 a 18 anos[26]. Com o advento da CPRE e da colangio-RM, na década de 1990, houve melhor compreensão da doença e sua história natural. Entretanto, vários aspectos da CEP permanecem desconhecidos, como a etiologia e a efetiva terapia medicamentosa[27].

Epidemiologia e fatores de risco

A real incidência da CEP é desconhecida, sendo estimada em 1 caso por 100.000 habitantes na América do Norte e na Europa, com menor estimativa na Ásia e no sul da Europa. Parece acometer mais o sexo masculino (62 a 70% dos casos), com distribuição de idade bimodal (terceira e quarta décadas e sétima década de vida). Está intimamente associada com doença inflamatória intestinal (DII); aproximadamente 75% dos pacientes com CEP têm DII e, destes, 80 a 90% são diagnosticados com colite ulcerativa[25,26].

Etiopatogenia

Os mecanismos patogênicos da CEP não são completamente conhecidos, mas o processo parece ser multifatorial. A predisposição genética para CEP é reforçada por múltiplos estudos que demonstram risco aumentado em 100 vezes em parentes de primeiro grau[27,28].

A forte associação entre certos haplótipos HLA (HLA-DR3 e HLA-B8) e a ocorrência de desordens autoimunes simultâneas, reforça o conceito da CEP ser um fenômeno imunomediado[25-29]. Outra teoria sugere que, ante um intestino com inflamação e permeabilidade aumentada, poderia ocorrer a translocação bacteriana para o sistema venoso portal, com ativação do sistema imune e inflamação da árvore biliar. Porém, não explicaria a CEP em pacientes sem DII[26,28].

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes (44 a 56%) é assintomática no momento do diagnóstico[25,28]. A investigação da CEP geralmente é iniciada por achados de testes hepáticos anormais e/ou descoberta incidental de dilatação de ductos biliares intra-hepáticos em exame de imagem.

Os principais sintomas iniciais são fadiga (43 a 75%) e prurido (25 a 59%). Com a progressão da doença, os pacientes podem apresentar icterícia, dor abdominal, perda ponderal e, menos frequentemente, ascite, sangramento por varizes de esôfago e colangite aguda. O exame físico é alterado em cerca de metade dos pacientes sintomáticos, com icterícia, hepatomegalia e/ou esplenomegalia[25].

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado na presença de colestase, achados típicos à colângio-RM e ausência de causas secundárias de colangite esclerosante (Quadro 7)[26].

Quadro 7. Causas de colangite esclerosante secundária

Infecção Colangite bacteriana/parasitária, colangite piogênica recorrente
Relacionada à imunodeficiência (infecções) Imunodeficiência congênita, imunodeficiência adquirida
Tóxica/mecânica Colelitíase/coledocolitíase, trauma cirúrgico do ducto biliar, quimioterapia intra-arterial
Isquêmica Trauma vascular, insuficiência arterial de enxerto hepático, hemoglobinúria paroxística noturna
Doença pancreática Pancreatite crônica, doença sistêmica relacionada a IgG4
Outros Colangiopatia da fibrose cística, colangiopatia associada ao ABCB4, colangiopatia esclerosante do paciente crítico, síndrome hipereosinofílica, sarcoidose, doença do enxerto *versus* hospedeiro, amiloidose, mastocitose sistêmica, doença de Caroli, fibrose hepática congênita, outros tipos de anormalidades da placa ductal, doença de Hodgkin, doença neoplásica/metastática, histiocitose das células de Langerhans, rejeição de enxerto hepático

O autoanticorpo mais prevalente, o anticitoplasma de neutrófilos perinuclear (p-ANCA), é encontrado em 65 a 95% dos pacientes com CEP, em 50 a 80% naqueles com colite ulcerativa e em 10 a 20% em pacientes com doença de Crohn (DC). Outros autoanticorpos inespecíficos também podem ser detectados em pacientes com CEP, incluindo anticorpos antinuclear, anticorpos anticardiolipina, antitireoperoxidase, fator reumatoide e anticorpos antimúsculo liso. Entretanto, nenhum possui relevância clinicopatológica e não refletem gravidade ou prognóstico da doença de base[25,28].

Os níveis de imunoglobulina G4 (IgG4) são geralmente elevados em pacientes com colangite esclerosante associada à IgG4 que deve ser diferenciada da CEP típica. Notadamente, níveis elevados de IgG4 em pacientes com CEP estão associados a pior desfecho clínico[25].

A colangio-RM é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de CEP. Os achados característicos incluem estenoses anulares e multifocais nos ductos biliares alternando com dilatações proximais e saculares, conferindo o aspecto de "contas de rosário". A maioria dos pacientes possui acometimento dos ductos biliares intra e extra-hepáticos; cerca de 25% dos pacientes possuem acometimento intra-hepático isolado e, menos de 5% dos pacientes, têm acometimento extra-hepático isolado. A vesícula biliar, ducto cístico e ductos pancreáticos também podem ser acometidos pela CEP[25-28].

O exame inicial de escolha para o diagnóstico de CEP é a colangio-RM, pois possui comparável sensibilidade (80 a 90%) e especificidade (> 90%) com a CPRE, é um método não invasivo, mais rentável e livre de radiação. Entretanto, diante de um elevado grau de suspeição para CEP, com colângio-RM negativa ou duvidosa, a CPRE deve ser realizada, pois a colangio-RM é menos sensível em casos precoces da doença e cirrose[25-28].

Em pacientes com evidência radiológica de CEP, a biópsia hepática não é necessária para o diagnóstico, embora auxilie na exclusão de outras doenças. Os achados histológicos característicos de CEP são: proliferação de ductos biliares, fibrose periductal com típica lesão em "casca de cebola" (presente em menos de 15% dos pacientes com CEP), inflamação periductal, obliteração de ductos biliares e ductopenia. Esses achados histológicos podem ser classificados utilizando os critérios de Ludwig: presença de colangite ou hepatite portal (estádio I); hepatite ou fibrose periportal (estádio II); fibrose septal e/ou necrose em ponte (estádio III); cirrose biliar (estádio IV)[25,28].

Formas variantes da CEP

Existem três formas variantes da CEP descritas. A CEP de pequenos ductos representa aproximadamente 11 a 17% dos pacientes com CEP, diagnosticada diante características clínicas, bioquímicas, histológicas de CEP, porém, com colângio-RM normal. Essa variante não parece predispor a colangiocarcinoma e está mais frequentemente associada à colite por DC. Cerca de 25% dos pacientes com CEP de pequenos ductos evolui com acometimento de grandes ductos ao longo do tempo[27,28].

A síndrome de *overlap* de CEP com HAI acomete cerca de 1,4 a 17% dos pacientes com CEP, e é mais comum em crianças e adultos jovens.

A colangite esclerosante relacionada à IgG4 é uma entidade reconhecida recentemente e que representa a manifestação biliar de uma doença que afeta múltiplos órgãos caracterizada pela produção aumentada de IgG4. É a principal causa de estenoses biliares em pacientes com pancreatite autoimune, afetando mais o sexo masculino na sétima década de vida.

Complicações e condições associadas

O desenvolvimento de neoplasia hepatobiliar ou colorretal é uma das principais complicações características da CEP com aproximadamente 44% das mortes atribuídas ao câncer[25-29].

Pacientes com CEP possuem o risco 160 vezes maior de colangiocarcinoma do que a população geral e cerca de 30 a 50% dos pacientes são diagnosticados com a neoplasia no primeiro ano de doença.

A CEP associa-se com DII em 60 a 80% dos pacientes com CEP, sendo a colite ulcerativa o tipo mais comum (48 a 56%). Entretanto, em pacientes com DII, a CEP é identificada em cerca de 5%[28]. A DII geralmente precede ou é diagnosticada concomitantemente à CEP; logo, recomenda-se a realização de colonoscopia com biópsias seriadas em todos os pacientes; se negativa para DII, deve ser repetida a cada cinco anos. Pacientes com CEP-DII possuem risco aumentado (dez vezes maior) para neoplasia colorretal em relação à população geral, sendo recomendada vigilância com colonoscopia com biópsias seriadas a cada um a dois anos[30].

A ocorrência de neoplasia da vesícula biliar em pacientes com CEP tem prevalência estimada de 3 a 14% em relação a 0,35% na população geral. Recomenda-se a realização de exame de imagem anual nos pacientes com CEP e, na presença de pólipos na vesícula biliar, considerar a colecistectomia profilática em pacientes com função hepática preservada[29].

Cerca de 40 a 60% dos pacientes com CEP desenvolvem prurido. A intensidade do sintoma independe do estádio histológico ou da extensão da doença. É mediado pela retenção de sais biliares e acúmulo de opioides endógenos e a terapia medicamentosa inclui a colestiramina (agente de primeira linha), um agente quelante dos ácidos biliares, além de rifampicina, antagonistas opioides (naltrexona), inibidores da recaptação da serotonina (sertralina) ou gabapentina. Em caso de prurido intratável, considerar a avaliação para transplante hepático[26].

A osteoporose é encontrada em 10 a 15% dos pacientes com CEP e a osteopenia, em cerca de 30% destes. Há maior risco em pacientes com idade avançada, baixo índice de massa corporal e DII. Recomenda-se o uso de bifosfonatos (osteoporose) e/ou suplementação de cálcio 1 a 1,5 g ao dia e vitamina D 1.000 UI ao dia (osteopenia). A deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) ocorre em 50 a 80% dos pacientes com CEP, sendo indicada suplementação oral, quando detectada[28].

Tratamento

Até o momento, não existem terapias medicamentosas comprovadas para a CEP e os objetivos do tratamento são o controle dos sintomas e o manejo das complicações.

O ácido ursodesoxicólico (AUDC) foi amplamente estudado na CEP[25-29], porém, não obteve eficácia comprovada no controle da progressão da doença, apesar de promover melhora no padrão bioquímico, com doses baixas (13 a 15 mg/kg ao dia). Estudos com doses mais elevadas (28 a 30 mg/kg ao dia) de AUDC na CEP identificaram melhora no padrão bioquímico, porém, com pior desfecho no grupo do AUDC, em relação ao grupo-placebo.

Estudos com imunossupressores (budesonida, ciclosporina, tacrolimo, metotrexato e micofenolato de mofetila), inibidores do TNF-alfa (pentoxifilina e etanercept) e alguns antibióticos (minociclina, metronidazol, vancomicina) em pacientes com CEP não encontraram evidências na melhora da sobrevida ou no tempo até o transplante hepático[25,26]. Esse é a única modalidade terapêutica disponível para pacientes com CEP em estádio avançado[25-29], com taxa de sobrevida acima 90% em um ano e 85% em 5 anos. Além das indicações regulares (disfunção hepática progressiva e complicações da hipertensão portal), há indicações específicas para a CEP, como prurido intratável, colangite bacteriana recorrente e colangiocarcinoma peri-hilar. A recorrência de CEP ocorre em 20 a 25% dos pacientes após 5 a 10 anos do transplante hepático.

Distúrbios funcionais da vesícula e das vias biliares

De acordo com os critérios de Roma III[31], os distúrbios funcionais do trato biliar são representados por distúrbios funcionais da vesícula biliar (DFVB), distúrbios funcionais do esfíncter de Oddi biliar ou pancreático (DFEO). A causa dessas disfunções é multifatorial e os sintomas não têm origem em alterações bioquímicas ou estruturais. São distúrbios muitas vezes não completamente bem definidos, com respostas variáveis ao tratamento, cujas prevalências são difíceis de serem estimadas[32].

Distúrbio funcional da vesícula biliar

Introdução

"Distúrbio funcional da vesícula biliar" é o termo atualmente aceito pela classificação Roma III para a discinesia da vesícula biliar. Caracteriza-se por um distúrbio de motilidade inicialmente causado por anormalidades metabólicas ou alterações primárias da motilidade, sendo considerado um diagnóstico de exclusão. Essa afecção também é referenciada na literatura médica como espasmo de vesícula biliar, doença vesicular alitiásica, colecisite crônica alitiásica.

Fisiopatologia

A fisiopatologia do DFVB não está bem esclarecida. A teoria mais aceita é a da resposta anormal da motilidade da vesícula biliar em resposta aos estímulos[32,33]. A fisiologia normal da vesícula biliar é regulada por mecanismos neuro-hormonais, envolvendo os nervos vago e esplâncnico e o hormônio CCK. Alterações do esvaziamento da vesícula biliar, inflamação crônica, hipersensibilidade visceral e distúrbios da motilidade gastrointestinal podem ser causa de DFVB e resultar na formação de cálculos e colesterolose[32-34].

Quadro clínico e diagnóstico

O principal sintoma é a dor abdominal com características descritas na Quadro 8. O exame físico geralmente encontra-se normal.

Quadro 8. Critérios de Roma III: distúrbio funcional da vesícula biliar e do esfíncter de Oddi
Critérios diagnósticos
Episódios de dor no quadrante superior direito ou dor epigástrica e todos os seguintes: ▪ Episódios com duração de 30 minutos ou mais ▪ Sintomas recorrentes em diferentes intervalos (não diariamente) ▪ A dor ocorre em um nível constante ▪ A dor é moderada a intensa suficiente para interromper as atividades diárias do paciente ou o levar até um atendimento de emergência ▪ A dor não é aliviada pela evacuação ▪ A dor não é aliviada pela mudança de postura ▪ A dor não é aliviada por antiácidos ▪ Exclusão de outras doenças estruturais que poderiam explicar os sintomas
Critérios de apoio
A dor deve apresentar um ou mais dos seguintes: ▪ Associação com náuseas e vômitos ▪ Irradiação para o dorso e/ou a região infraescapular direita ▪ Despertar noturno

A investigação do quadro inclui avaliação bioquímica, incluindo enzimas hepáticas e pancreáticas, além de dosagem de bilirrubinas. Endoscopia digestiva alta e US abdominal permitem o diagnóstico diferencial com outras patologias (doença do refluxo gastrointestinal, síndrome do intestino irritável, dispepsia funcional e colelitíase).

De acordo com os critérios de Roma III[31], o diagnóstico do DFVB é obtido por critérios específicos (Quadro 9).

A avaliação funcional do esvaziamento da vesícula biliar pela cintilografia das vias biliares com ácido iminodiacético marcado com tecnécio[99] e CCK tornou-se o método de escolha para a avaliação de DFVB[35,36]. A baixa fração de ejeção de vesícula biliar (FEVB) – menos de 40% – é considerada diagnóstica para DFVB; entretanto, é uma alteração inespecífica podendo ser encontrada em diversas outras condições (diabetes melito, doença celíaca, gravidez, síndrome do intestino irritável, uso de opioides, contraceptivos orais, bloqueadores dos canais de cálcio, benzodiazepínicos e antagonistas do receptor H2 da histamina).

Tratamento

Para o tratamento do DFVB, várias metanálises e alguns estudos randomizados indicam a colecistectomia[32,36,37], com melhora completa dos sintomas em aproximadamente 65 a 70% dos pacientes, entretanto, cerca de 30% deles permanecem sintomáticos, com alguma melhora na intensidade dos sintomas, após a cirurgia. A terapia medicamentosa com modificadores da composição dos ácidos biliares, agentes pró-cinéticos e anti-inflamatórios não se mostraram eficazes no tratamento do DFVB.

Quadro 9. Critério de Roma III: distúrbio funcional da vesícula biliar
Critérios diagnósticos
Deve incluir todos os seguintes: ▪ Critérios para distúrbio funcional da vesícula biliar e do esfíncter de Oddi ▪ Presença da vesícula biliar ▪ Níveis normais de enzimas hepáticas, bilirrubina conjugada e amilase/lipase

Distúrbio funcional do esfíncter de Oddi

Definição e prevalência

O DFEO é caracterizado pela disfunção na motilidade do EO, sendo dividido em tipos biliar e pancreático. A prevalência geral estimada do DFEO é de 14% em pacientes que apresentam dor no quadrante superior direito após colecistectomia e menos de 1% em pacientes sem antecedente. O tipo biliar acomete mais o sexo feminino e a maioria dos pacientes apresenta síndrome pós-colecistectomia, com dor persistente no quadrante superior direito; logo, complicações cirúrgicas, como lesão ao ducto biliar e cálculos retidos, devem ser avaliadas. O tipo pancreático está associado com pancreatite aguda recorrente idiopática, abrangendo cerca de 30% dos pacientes com pancreatite aguda idiopática[38].

Fisiopatologia

O EO é um esfíncter de músculo liso, com aproximadamente 10 mm de comprimento, localizado no cruzamento das vias biliares, do ducto pancreático e do duodeno. Suas principais funções são a regulação do fluxo da bile para o duodeno, prevenção do refluxo de bile do duodeno para os ductos biliar e pancreático e enchimento da vesícula biliar. A contração coordenada da vesícula biliar e o relaxamento do EO e do duodeno é mediada pela CCK[32].

As causas responsáveis pelo DFEO podem ser classificadas em primárias, relacionadas aos nervos entéricos que controlam a função do esfíncter ou por resposta paradoxal da motilidade esfincteriana à CCK (aumento da resistência do EO), ou secundárias, relacionadas à lesão direta ou indireta dos nervos entéricos – colecistectomia, passagem de cálculos biliares – com inflamação, fibrose e possível estenose do EO[17,39].

Quadro clínico e diagnóstico

A dor abdominal é o principal sintoma, com características listadas no Quadro 8. A avaliação inicial deve incluir bioquímicas hepática e pancreática e exames de imagem que excluam causas estruturais, como cálculos ou estenoses dos ductos biliares, no tipo biliar, e microlitíase ou pâncreas *divisum*, no tipo pancreático. O exame físico encontra-se, em geral, normal[32,35].

O diagnóstico da DFEO permanece controverso e é geralmente baseado em um alto grau de suspeição clínica[40].

A classificação de Milwaukee[41,42] subdivide os tipos biliar e pancreático em I, II e III. A avaliação formal do

tempo de drenagem do contraste durante ou depois da CPRE é impraticável, não sendo mais realizada de rotina. Logo, a classificação de Milwaukee modificada tornou-se a mais utilizada na prática clínica para categorizar o diagnóstico presuntivo do DFEO (Quadro 10).

Em 2006, o Comitê de Roma estabeleceu critérios diagnósticos para a DFEO (Quadro 11)[32].

A manometria endoscópica do EO (MEEO) por CPRE é o exame de referência para o diagnóstico do DFEO[31,38-42], pois avalia a atividade motora do esfíncter, sendo considerados valores fisiológicos a pressão do ducto biliar de 5 a 15 mmHg, pressão basal do EO de 5 a 15 mmHg acima da pressão do ducto biliar e de 15 a 30 mmHg acima da pressão do duodeno. O achado de pressão basal do EO acima de 40 mmHg (hipertonia) permite o diagnóstico da doença. Tem como principais limitações a técnica difícil, a pouca disponibilidade na maioria dos centros, o risco de complicações relativas ao próprio procedimento, como pancreatite, além da possibilidade de alteração da pressão e da motilidade do EO pelo uso de medicações (nitratos, bloqueadores de canais de cálcio, anticolinérgicos, inibidores de fosfodiesterase tipo 5, narcóticos) e/ou pela técnica inadequada do exame.

A cintilografia dinâmica das vias biliares tem sido utilizada como uma ferramenta para a avaliação não invasiva do EO, pois fornece evidências indiretas do aumento da resistência do esfíncter[39,40].

Há ainda outros testes não invasivos que, quando positivos, sugerem o diagnóstico de DFEO, incluindo teste de morfina-prostigmina (positivo quando há dor e elevação de enzimas hepáticas após infusão endovenosa de morfina), US com estímulo de secretina (positivo quando há persistência da dilatação do ducto pancreático após 30 minutos da infusão de secretina) ou com estímulo de refeição gordurosa (avalia dilatação do ducto cístico, em colecistectomizados) e ecoendoscopia com estímulo de secretina (mesmo princípio do US com secretina, avalia o ducto pancreático)[17,38].

Tratamento

O objetivo do tratamento é facilitar a drenagem das secreções biliares e pancreáticas para o duodeno, podendo ser adquirida por terapia farmacológica, abordagem endoscópica ou cirurgia[38].

A abordagem cirúrgica tradicional – esfincteroplastia biliar transduodenal com septoplastia transampular – foi substituída pela abordagem endoscópica com esfincterotomia que apresenta menores taxas de morbidade e mortalidade e custos[38,40]. Os recentes estudos[32,38-42] indicam que:

Quadro 10. Classificação de Milwaukee: distúrbio funcional do esfíncter de Oddi

Tipo	Clássica	Modificada
Biliar I	Dor típica + enzimas hepáticas anormais/2 ocasiões + dilatação DB* + atraso na drenagem > 45 minutos	Dor típica + enzimas hepáticas anormais + dilatação DB*
Biliar II	Dor típica + 1 ou 2 dos seguintes: Enzimas hepáticas anormais x 2, dilatação DB*, atraso na drenagem > 45 minutos	Dor típica + enzimas hepáticas anormais ou dilatação DB*
Biliar III	Dor biliar típica isolada	Dor biliar típica isolada
Pancreático I	Dor típica + enzimas pancreáticas anormais/2 ocasiões + dilatação DP** + atraso na drenagem > 8 minutos	Dor típica + enzimas pancreáticas anormais + dilatação DP**
Pancreático II	Dor típica + 1 ou 2 dos seguintes: Enzimas pancreáticas anormais x 2, dilatação DP**, atraso na drenagem > 8 minutos	Dor típica + enzimas pancreáticas anormais ou dilatação DP**
Pancreático III	Dor pancreática típica isolada	Dor pancreática típica isolada

* DB: ducto biliar (dilatação > 12 mm); **DP: ducto pancreático (dilatação > 6 mm na cabeça e < 5 mm no corpo).

Quadro 11. Critério de Roma III: distúrbio funcional do esfíncter de Oddi

Tipo biliar	Tipo pancreático
Critérios diagnósticos	
Presença de ambos os critérios: Critérios para distúrbio funcional da vesícula biliar e do esfíncter de Oddi Amilase/lipase normais	Presença de ambos os critérios: Critérios para distúrbio funcional da vesícula biliar e do esfíncter de Oddi Amilase/lipase elevadas
Critérios de apoio	
Elevação de transaminases, fosfatase alcalina ou bilirrubina conjugada temporalmente relacionadas a pelo menos dois episódios dolorosos	Não há

- No DFEO tipo biliar I, a esfincterotomia pode ser empiricamente realizada, independentemente da realização da MEEO, com melhora clínica em 90 a 95% dos pacientes.
- A MEEO é necessária para predizer o desfecho no tipo biliar II, sendo mandatória uma MEEO alterada (pressão basal EO > 40 mmHg) antes da realização de esfincterotomia, com melhora clínica em mais de 79% dos pacientes.
- No DFEO tipos pancreáticos I e II, a esfincterotomia está indicada somente nos pacientes com MEEO alterada (pressão basal EO > 40 mmHg).

Bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipino) e nitratos têm sido utilizados para a DFEO, atuando no relaxamento da pressão basal do EO. A trimebutina é uma medicação com ação antimuscarínica que foi estudada em pacientes com DFEO, com melhora clínica em 62% deles depois de um ano de tratamento[38]. Ante a relativa segurança das medicações preconizadas e o caráter benigno da disfunção, a terapia farmacológica está indicada nos pacientes com DFEO tipo biliar/pancreático III ou tipo biliar II com sintomas leves, com melhora clínica em 71% deles[32,40].

Lesões benignas da vesícula biliar

Entre as lesões benignas da vesícula biliar, encontram-se os pólipos e outras afecções não inflamatórias, antes denominadas colecistoses: colesterolose, adenomiomatose, entre outras mais raras que não serão abordadas neste capítulo.

Colesterolose

Introdução

Colesterolose da vesícula biliar corresponde ao acúmulo de lipídeos – ésteres de colesterol e triglicérides – no citoplasma de macrófagos intraepiteliais. O aspecto macroscópico da vesícula biliar dependerá da quantidade de células envolvidas e sua disposição. Se há acúmulo focal de lipídios em histiócitos, ocorre formação de pólipos ou nódulos (cerca de 20% dos casos); se o acúmulo é difuso, a vesícula biliar adquire aspecto reticular e amarelado (cerca de 80% dos casos)[43,44]. Em alguns casos, o aspecto é descrito como "vesícula em morango". Microscopicamente, ocorre hiperplasia vilositária, com acúmulo de macrófagos repletos de lipídeos (ditos células espumosas pelo seu aspecto)[43].

Epidemiologia

Geralmente, é um achado incidental, observado em pacientes submetidos à colecistectomia por pólipos, obesidade mórbida e colelitíase, embora a relação entre essas afecções e a colesterolose seja controversa. Em alguns casos, principalmente na presença de pólipos, o diagnóstico pode ser feito por US ou colecistografia oral[43].

A frequência é bastante variável entre os estudos, chegando a 30 a 50% em pacientes com colelitíase ou obesidade. Roa et al.[44] encontraram prevalência de 13,4% de colesterolose em vesícula biliar de 23.304 pacientes submetidos à colecistectomia por diversas causas. A prevalência foi maior entre a terceira e a quinta décadas de vida e em mulheres (14,2 *versus* 10,2% em homens). Nesse mesmo estudo, foi observada associação negativa entre a colesterolose e o câncer de vesícula biliar, como já previamente descrito na literatura[44,45]. Alguns estudos observaram relação entre colesterolose e hipercolesterolemia, embora sem comprovação[46].

Fisiopatogênese

Supõe-se que o aumento de depósito de éster colesterol participe da fisiopatologia da doença. A hipótese de uma alteração na composição da bile nesses pacientes ainda necessita ser elucidada.

Quadro clínico, diagnóstico e tratamento

Raramente, a colesterolose pode cursar com sintomas biliares, geralmente associados à presença de pólipos de colesterol. O diagnóstico em geral é incidental, por ocasião da realização de colecistectomia. Suspeita-se que pólipos que se destacam espontaneamente da parede da vesícula sejam responsáveis por casos de pancreatite aguda idiopática. Na presença de pólipos de colesterol, há, portanto, indicação de colecistectomia. Não há tratamento clínico para a colesterolose e em casos assintomáticos cujo diagnóstico não é duvidoso, a remoção da vesícula biliar é desnecessária[43].

Adenomiomatose

Introdução – epidemiologia – patogênese

Adenomiomatose é uma lesão hiperplásica da vesícula biliar, de etiologia desconhecida, caracterizada pela excessiva proliferação do epitélio da mucosa e hipertrofia da camada muscular do órgão, com invaginações que penetram na camada muscular formando os seios de Rokitansky-Aschoff. No passado, essas invaginações ou divertículos atribuíram à doença o nome de divertículos intramurais[47]. São três os tipos descritos: difuso, segmentar e focal ou fúndico, esse último apresentando-se geralmente como um pólipo único na região fúndica da vesícula biliar[48]. Encontra-se presente em 2 a 5% das colecistectomias e a prevalência aumenta com a idade, sendo a maioria dos pacientes diagnosticada após os 50 anos[47,49]. Apesar de não se conhecer a patogênese da adenomiomatose, acredita-se que seja uma doença degenerativa, decorrente da absorção excessiva de bile ou aumento da pressão no fundo da vesícula biliar. A associação com litíase é elevada, 25 a 75% e encontrada nas formas difusa e segmentar, provavelmente em razão do meio litogênico propício do compartimento fúndico da vesícula biliar. Em 33% dos casos, está associada à colesterolose[49].

Quadro clínico

Em geral, os pacientes não apresentam sintomas e o diagnóstico é incidental por ocasião da realização de US de abdome. Quando sintomáticos estão principalmente associados à litíase vesicular e manifestam dor abdominal inespecífica, náusea, dispepsia ou intolerância a alimentos gordurosos, como ocorre na litíase[49].

Diagnóstico

Nos casos sintomáticos, nos quais se propõe investigação diagnóstica, a US de abdome pode ser útil e a US de alta resolução pode demonstrar o espessamento parietal e os cistos intramurais, considerados patognomônicos da adenomiomatose. A TC de abdome e a ressonância magnética (RM) são modalidades a serem empregadas também nos casos que requerem definição diagnóstica e diferenciação com câncer de vesícula biliar[50]. À TC e à RM os aspectos típicos da adenomiomatose podem formar um aspecto em contas de colar, chamado "sinal do rosário".

Figura 7. Manejo da adenomiomatose de vesícula biliar.

Tratamento

Atualmente, sugere-se que, embora se trate de lesão benigna, a adenomiomatose poderia sofrer uma via de malignização, havendo alguns casos de cânceres associados a áreas de adenomiomatose[48,49]. Baseando-se nessa hipótese, indica-se colecistectomia em alguns pacientes sintomáticos cujo diagnóstico seja incerto ou com alto risco de malignização. Entre as características da adenomiomatose preditoras de malignidade estão: lesão séssil, com crescimento rápido, maiores de 10 mm de diâmetro e com vascularização proeminente. Devido às apresentações dos tipos difuso e segmentar serem mais difíceis de diferenciar das neoplasias malignas, Pellino et al.[49] sugerem colecistectomia em todos os casos. Dessa forma, caberia seguimento com US trimestral ou semestral apenas para pacientes com adenomiomatose selecionados, assintomáticos, com lesão polipoide menor que 10 mm, sem outros fatores de risco para malignidade (Figura 7).

Figura 8. Vesícula biliar com pólipo de 8 mm visto à US. Imagem cedida pelo Dr. André Luis Montagnini do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HCFMUSP.

Pólipos

Introdução – epidemiologia – patogênese

Os pólipos da vesícula biliar são lesões que se projetam a partir da parede da vesícula para o seu lúmen. São relativamente comuns e o maior interesse em estudá-los está em definir o risco de desenvolvimento de malignização para, a partir de então, estabelecer a necessidade de ressecção cirúrgica e o seguimento apropriado. A maioria é de natureza benigna, mede menos do que 10 mm e raramente causa sintomas (Figura 8).

Os pólipos benignos se dividem em não neoplásicos ou pseudotumores, que são os mais frequentes (pólipos de colesterol [60%], pólipos inflamatórios [10%], adenomiomatose [25%], tumores epiteliais [adenomas] [4%] e tumores mesenquimais [fibroma, lipoma, leiomioma e hemangioma])[51].

A prevalência varia de 2 a 12%, aumentando com a idade, sendo mais prevalente no sexo masculino[46,48]. A fisiopatologia não está bem esclarecida e há estudos que sugerem uma relação com a alteração do metabolismo de gorduras e com fatores genéticos. Pacientes com síndrome de polipose hereditária (como Peutz-Jeghers ou Gardner) têm maior risco para desenvolver pólipos de vesícula biliar[48]. Há evidência de associação também entre hepatite B (presença do AgHBs) e esses pólipos[46].

Os adenomas são pólipos benignos e se desconhece uma via de carcinogênese adenoma-carcinoma, embora não se encontrem vestígios de adenoma na mucosa adjacente aos adenocarcinomas[51]. São lesões pedunculadas ou sésseis, isoladas, que medem de 5 a 20 mm e podem es-

tar associadas à litíase ou colecistite crônica. Histologicamente, os adenomas podem ser do tipo tubular, papilar ou túbulo-papilar.

O risco de malignidade do pólipo da vesícula biliar é maior em idosos (idade acima de 50 a 60 anos), portadores de diabetes melito, litíase biliar ou CEP, quando apresentam sintomas ou, frente a características da própria lesão, como dimensão maior que 6 mm, pólipo único, séssil e hipoecogênico[48,51].

Quadro clínico

Em geral, são assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos, embora alguns autores os tenham caracterizado como semelhante aos sintomas biliares. Raramente, alguns pacientes apresentam náuseas, vômitos e dor em hipocôndrio direito, que refletem uma possível obstrução do ducto cístico pelo pólipo ou por seus fragmentos, podendo raramente ocorrer colecistite aguda ou icterícia obstrutiva[48].

Diagnóstico

A US de abdome tem boa sensibilidade para o diagnóstico de pólipos acima de 5 mm, sendo possível localizar, determinar a quantidade e o volume. A US não pode definir isoladamente se um pólipo é benigno ou maligno, embora o tamanho da lesão favoreça essa diferenciação, assim como o uso de técnicas como US endoscópica (USE) e contraste ultrassonográfico[48].

Outros métodos de imagem como a RN e a TC por emissão de pósitrons (PET-scan) podem ser aplicáveis em alguns casos.

Tratamento

Pólipos menores que 10 mm assintomáticos devem ser seguidos com US, inicialmente semestral e depois anual, para avaliar possível crescimento. Esse acompanhamento deve ser por longo prazo, embora não haja consenso em relação ao tempo. Alguns autores têm recomendado colecistectomia para qualquer pólipo acima de 6 mm de diâmetro[48,51].

O tratamento cirúrgico está indicado quando:

- Apresentam-se sintomáticos.
- Em portadores de CEP.
- Em presença de colelitíase associada (além de aumentar o risco de malignização interfere na avaliação da US).
- Observa-se crescimento da lesão durante acompanhamento ultrassonográfico.
- Apresentam irregularidade da parede da vesícula biliar à US.
- As lesões são maiores do que 10 mm.
- Em pacientes acima de 50 anos com pólipo séssil, único e lesão de base alargada[50].

Embora as cirurgias sejam recomendadas, carecem de evidência científica. Em 2009, uma revisão sistemática Cochrane foi realizada para estabelecer os riscos e benefícios da colecistectomia em pacientes com pólipos de vesícula biliar, sendo incapaz de encontrar ensaios clínicos randomizados sobre o tema[50].

Tumores malignos da vesícula e das vias biliares

Os cânceres da vesícula biliar e vias biliares são doenças infrequentes que, no entanto, guardam grande morbimortalidade, por serem muitas vezes incuráveis quando diagnosticados. Entre esses tumores, encontram-se quatro afecções: câncer da vesícula biliar, câncer da ampola de Vater, colangiocarcinomas intra e extra-hepático.

Câncer da vesícula biliar

Introdução

Embora os cânceres de vesícula biliar estejam classificados tradicionalmente em cânceres da via biliar, sabe-se que apresentam diferenças moleculares e clínicas, com taxas de resposta à quimioterapia maiores que o colangiocarcinoma (34,4 *versus* 20,2%) e taxas de sobrevida menores (7,2 *versus* 9,3 meses)[52].

Os cânceres de vesícula biliar são agressivos, caracterizados por alto grau de invasão local e vascular, metástases linfonodais e a distância. Essas características se devem à ausência de serosa adjacente ao fígado, facilitando a invasão tumoral. O diagnóstico precoce é importantíssimo, daí a necessidade de avalição e acompanhamento de lesões benignas ou suspeitas e ressecando-as quando indicado.

Alguns fatores estão associados a maior risco de desenvolvimento desse câncer, entre eles: CEP; diabetes melito; malformação anatômica da junção do ducto pancreatobiliar (refluxo pancreatobiliar, com inflamação e alteração da mucosa da vesícula biliar); colelitíase; infecção crônica por *Salmonella* spp (*S. typhi* ou *S. paratyphi*), *Helicobacter* spp (*H. habilis*); vesícula em porcelana (afecção rara, mais comum em mulheres idosas); presença de pólipos (as características mais associadas à malignidade já foram discutidas neste capítulo); além de história familiar de câncer de vesícula biliar, consumo de carne vermelha, obesidade e tabagismo[45,51].

A colelitíase está presente em cerca de 85% dos pacientes com câncer de vesícula biliar[51]. Entre os portadores de colelitíase, aqueles com cálculo maior que 3 cm possuem maior risco de desenvolvimento de neoplasia maligna (até dez vezes maior que cálculos pequenos)[45]. Outros fatores de risco vêm sendo sugeridos, porém sem evidências que os comprovem, como a infestação por parasitas como o *Clonorchis* e o *Opisthorchis*, exposição a metais pesados e uso de medicações, como metildopa e contraceptivos orais (Quadro 12)[51].

Epidemiologia

Entre os cânceres do trato biliar, o de vesícula biliar é o mais comum, representando cerca de 80 a 95% dos

Quadro 12. Fatores de risco associados ao câncer de vesícula biliar

Hábitos de vida	Afecções da vesícula biliar	Outros
Consumo de carne vermelha	Pólipos de vesícula biliar	Malformação anatômica da junção do ducto pancreatobiliar
Obesidade	Colelitíase	História familiar de câncer de vesícula biliar
Tabagismo	Vesícula em porcelana	Exposição a metais pesados
Comorbidades	Infecções	Medicamentos como metildopa e contraceptivos orais
Colangite esclerosante primária	Bacterianas por Salmonella *spp (S. typhi, S. paratyphi), Helicobacter spp (H. habilis)*	
Diabetes melito	Parasitárias, por *Clonorchis* e *Opisthorchis*	

casos. É o sexto mais comum entre as neoplasias malignas do aparelho digestivo[51]. As taxas de incidência de câncer de vesícula biliar aumentam com a idade, a idade média por ocasião do diagnóstico é de 67 anos. A incidência é de cerca de 1,2 a cada 100 mil habitantes, segundo dados da Europa e América do Norte, maior na Ásia e a maior prevalência encontra-se nas etnias Mapuche, no Chile (35 a cada 100 mil habitantes ao ano), hispânicos e índios norte-americanos[51,53]. As mulheres têm de duas a seis vezes mais chance de apresentar um câncer de vesícula biliar que os homens, o que estaria associado a questões hormonais[51,54]. No Brasil, estima-se, com base na taxa de mortalidade para câncer de vesícula biliar e vias biliares extra-hepáticas (considerando-se a alta letalidade da doença), que a incidência seja em torno de 1,2 a cada 100 mil habitantes para homens e 2,2 para mulheres[55].

Dados nacionais demonstram a taxa de mortalidade para câncer de vesícula biliar e vias biliares extra-hepáticas de 1,48 a cada 100 mil habitantes[56]. O prognóstico do câncer de vesícula biliar é sombrio, com uma sobrevida global de cerca de 5% em 5 anos e de menos de 30% nos pacientes cujo tumor tenha sido ressecado em estágios iniciais[51,53]. A sobrevida média é de seis meses[51].

Patogênese

A carcinogênese biliar parece envolver uma via que progride silenciosamente em 5 a 15 anos a partir de hiperplasia ou metaplasia à displasia, evoluindo posteriormente para carcinoma *in situ* e câncer invasivo[45]. A patogênese envolve fatores genéticos e epigenéticos. Cerca de 98% dos cânceres da vesícula biliar são adenocarcinomas, um terço deles moderadamente ou pouco diferenciados[51].

Quadro clínico

O câncer de vesícula biliar geralmente é assintomático ou com sintomas inespecíficos e vagos, o que leva a atraso no diagnóstico, com consequente mau prognóstico. Os sintomas podem incluir dor abdominal, perda ponderal, febre e icterícia[45]. Em alguns pacientes, pode manifestar-se como uma colecistite aguda, devendo-se sempre questionar a hipótese de neoplasia em idosos que se apresentam com colecistite aguda e disfunção hepática ou achados suspeitos à TC, principalmente na presença de complicações sépticas graves[45,54].

Diagnóstico

Ao diagnóstico, 40 a 65% dos pacientes apresentam uma lesão expansiva que preenche o lúmen da vesícula e às vezes invade o parênquima hepático adjacente, vista pore US, TC ou RM de abdome (Figura 9). Outra forma de apresentação é um espessamento parietal difuso ou focal da vesícula biliar, que necessita diagnóstico diferencial com colecistite crônica, adenomiomatose ou colecistite xantogranulomatosa[45]. Um espessamento parietal maior que 3 mm e aumento da vascularização são sinais sugestivos de malignidade[51]. Nesses casos, a US de alta resolução, a TC ou RM contrastados podem ser utilizados para melhor avaliação do espessamento. Quando difuso e simétrico, sugere um processo não neoplásico; a apresentação irregular, assimétrica ou extensa, com realce durante a fase arterial do contraste que persiste na fase portal, sugere fortemente a presença de neoplasia maligna[45].

Vários exames de imagem podem ser utilizados no diagnóstico e estadiamento dos cânceres de vesícula biliar, tais como US, USE, TC, RM, colângio-RM ou CPRE,

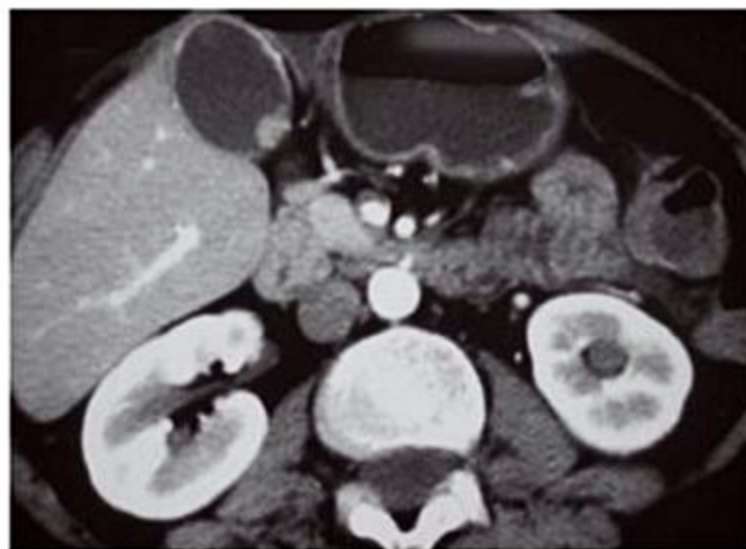



Figura 9. Vesícula biliar com tumor sólido visto à TC. Imagem cedida pela Dra. Sônia Penteado do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HCFMUSP.

pelas quais pode ser realizada biópsia por agulha fina ou escovado da via biliar, métodos capazes de verificar a natureza da lesão. É possível realizar também citologia por *imprint* da mucosa da vesícula biliar ou citologia por aspiração por agulha fina guiada por US[45]. Em pacientes com icterícia, deve-se realizar uma colangiografia para avaliar invasão hepática ou de vias biliares, preferencialmente por RM, a não ser que se planeje alguma intervenção terapêutica[54]. O PET-*scan* também pode ser utilizado na diferenciação entre lesões benignas ou malignas e na avaliação de lesão residual pós-ressecção[51]. Para a avaliação de metástases à distância, é necessária a realização de TC ou RM de tórax, abdome e pelve para o estadiamento[54].

Alguns marcadores tumorais podem ser úteis para avaliação do câncer de vesícula biliar, tais como CA242, CA15-3, CA19-9 e CA125, a utilização complementar do primeiro com o último alcança a melhor acurácia em discriminar pacientes com neoplasia maligna[45]. O CEA também pode ser utilizado, embora nenhum desses marcadores seja específico para essa doença[54].

O estadiamento do câncer de vesícula biliar conforme a American Joint Committee on Cancer (AJCC) leva em consideração a invasão e a extensão do tumor, no modelo TNM, em que T indica a extensão e invasão local, N o comprometimento linfonodal e M as metástases à distância[57] encontra-se adaptado nos Quadros 13A e 13B.

Tratamento

A ressecção cirúrgica é o único tratamento potencialmente curativo, embora seja factível apenas em tumores em estágios iniciais, que são raros (10%)[51]. A ressecção na suspeita de um câncer deve ser realizada de forma aberta, preferencialmente em local que possibilite a realização de biópsia por congelamento intraoperatória[54]. Após a cirurgia, a depender do estadiamento, pode ser realizada uma combinação de terapias adjuvantes, com quimio e radioterapia, no intuito de reduzir a recidiva e as metástases, comuns nesse tipo de tumor. Terapias direcionadas a receptores específicos, como o do fator de crescimento do epitélio, vêm sendo estudadas como possibilidades futuras[58].

Em tumores avançados e sintomas obstrutivos, a colocação de prótese endobiliar por via endoscópica (através da CPRE) ou transparieto-hepática pode ser uma opção. No caso de obstrução da via de saída gástrica, pode-se tentar uma gastrojejunostomia, se o paciente apresenta-se em estado geral que o permita[53].

Colangiocarcinoma

Introdução

Colangiocarcinoma é um termo que designa tumores que se originam do epitélio do ducto biliar, podendo

Quadro 13A. Estadiamento TNM do câncer de vesícula biliar, baseado no AJCC[57]

Tumor primário (T)	Linfonodos (N)	Metástases (M)
Tx- inacessível	Nx- inacessível	M0- sem evidência de metástase a distância
T0- sem evidência	N0- sem acometimento linfonodal	M1- metástase a distância
Tis- *in situ*	N1- linfonodos acometidos ao longo do ducto cístico, ducto biliar comum, artéria hepática ou veia porta	
T1- invade lâmina própria (1a) ou camada muscular (1b)	N2- linfonodos acometidos em região periaórtica, pericaval, artéria mesentérica superior e/ou artéria celíaca	
T2- invade até a serosa		
T3- Ultrapassa a serosa e invade órgão vizinho		
T4- Invade a veia porta, artéria hepática ou ao menos dois órgãos ou estruturas extra-hepáticas		

Quadro 13B. Estadiamento TNM do câncer de vesícula biliar, baseado no AJCC[57]

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-1	M0
IVB	Qualquer T	N2 ou qualquer na presença de M1	M0 na presença de N2 ou M1

ser divido anatomicamente em intra ou extra-hepático, sendo este último mais comum. Os colangiocarcinomas extra-hepáticos abrangem tumores do ducto hepático comum (junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo) até o colédoco. Os intra-hepáticos correspondem a até 15% dos tumores hepáticos primários[58].

Os colangiocarcinomas peri-hilares são o tipo mais comum de colangiocarcinoma extra-hepático, sendo também chamados tumores de Klatskin, ocorrendo próximos ou na junção dos ductos hepáticos direito e esquerdo (Figura 10).

Alguns fatores de risco estão implicados no aparecimento do colangiocarcinoma, embora na maior parte dos pacientes não sejam identificados. Esses fatores estão associados à presença de inflamação crônica, como litíase do ducto biliar, cistos de colédoco e infecções crônicas, além de fatores já citados para o câncer de vesícula biliar, como CEP. Sugere-se ainda que o colangiocarcinoma intra-hepático poderia estar associado à hepatite C crônica[54].

Epidemiologia

Dados europeus mostram a incidência de colangiocarcinoma intra-hepático de 0,9 a 1,3 a cada 100 mil habitantes para homens e 0,4 a 0,7 a cada 100 mil habitantes para mulheres[58]. Pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático apresentam sobrevida em cinco anos de 25% quando não há metástases ou comprometimento linfonodal e de 4% quando os linfonodos são acometidos[54].

Figura 10. Tumor de Klatskin visto à RM. Imagem cedida pela Dra. Sônia Penteado do Serviço de Cirurgia de Vias Biliares e Pâncreas do HCFMUSP.

Quadro clínico

Geralmente, os colangiocarcinomas são assintomáticos. Alguns pacientes podem apresentar quadro colestático se houver compressão do ducto biliar. Nos pacientes com colangiocarcinoma intra-hepático são raros os sintomas obstrutivos, de forma que muitas vezes o diagnóstico é incidental, por exames de imagem.

Diagnóstico e tratamento

Testes bioquímicos, incluindo função hepática, alteram-se tardiamente, por ocasião de compressão do ducto biliar. Níveis de marcadores tumorais, como CEA e CA 19-9 podem estar elevados, mas não são específicos para a patologia[16]. Outros marcadores incluem CA 125 e interleucina-6 e a combinação dos marcadores pode melhorar a sensibilidade e especificidade diagnóstica. Métodos de imagem, TC ou RM de abdome e tórax, auxiliam no diagnóstico e também no estadiamento do tumor. No caso de uma localização intra-hepática, na ausência de dados histológicos e imunoistoquímicos que confirmem o diagnóstico, deve ser realizada colonoscopia e endoscopia digestiva alta para afastar possível sítio primário extra-hepático[54,58]. Da mesma forma que nos pacientes com câncer de vesícula biliar, em pacientes com icterícia obstrutiva, geralmente com colangiocarcinomas extra-hepáticos, deve-se realizar colangiografia, preferencialmente por RM ou, caso necessário, procedimentos terapêuticos por CPRE. Em pacientes selecionados para ressecção cirúrgica do tumor, sugere-se a realização prévia de laparoscopia para estadiamento[54].

Mais de 90% dos colangiocarcinomas são adenocarcinomas[54]. Macroscopicamente, podem ser massas, lesões infiltrativas periductais ou lesões de crescimento intraductal. O estadiamento do colangiocarcinoma mais utilizado é o da AJCC, sendo distinto para os tumores intra e extra-hepáticos[57].

A única terapia curativa para o colangiocarcinoma é a ressecção completa do tumor, que deve ser realizada apenas em pacientes sem doença avançada[59]. Outra terapia potencialmente curativa seria o transplante hepático, em casos de localização extra-hepática, mas seu uso ainda não é difundido[54]. A cirurgia na localização intra-hepática envolve ressecção hepática segmentar ou lobar. No colangiocarcinoma extra-hepático, indica-se a ressecção do tumor e, caso localizado no terço proximal ao fígado da via biliar, ressecção do lobo caudado; se localizado nos terços médio e distal, linfadenectomia e pancreatoduodenectomia[59]. Após a ressecção, é indicada terapia adjuvante com quimioterapia com ou sem radioterapia. Caso o paciente tenha tumor irressecável, pode-se tentar quimioterapia paliativa e, em casos de obstrução, pode-se realizar a passagem de *stents* por via endoscópica ou percutânea. Em pacientes que serão submetidos à cirurgia e não apresentem colangite ou icterícia importante, não está indicada a drenagem biliar pré-operatória[60]. Outras

terapias locorregionais (radioablação, terapia fotodinâmica) são ainda pouco utilizadas[54].

Tumor da ampola de Vater

Introdução

O câncer da papila duodenal, papila de Vater, é um adenocarcinoma das vias biliares, que também apresenta baixa incidência, representando 2% dos tumores do trato digestivo[61]. Apesar de classificado como tumor de via biliar, é clinicamente mais próximo aos tumores pancreáticos que aos colangiocarcinomas. Alguns fatores de risco para o adenoma de papila, como a polipose adenomatosa familiar (PAF) e o tabagismo são reconhecidos e outros, como sobrepeso e infecção por *H. pylori* ainda não foram comprovados. Fora do contexto da PAF, as neoplasias papilares são diagnosticadas em pacientes entre 40 e 90 anos[61].

Quadro clínico

Apresenta-se mais frequentemente com sintomas, o que possibilita um diagnóstico mais precoce e, consequentemente, um prognóstico melhor que os outros tumores biliares, embora ainda sombrio. Os sintomas mais associados são dor abdominal, febre e icterícia, que pode ser flutuante. Esse achado, associado à hemorragia digestiva ou anemia ferropriva, deve levar a suspeitar de um tumor papilar com necrose de áreas da lesão[61].

Diagnóstico

Ante sintomas sugestivos de tumor de papila, o primeiro exame a se realizar é a US abdominal, capaz de avaliar possíveis causas de obstrução biliar (tumor e litíase). A CPRE é importante no diagnóstico do tumor de papila, porque além de visualizar diretamente a lesão, possibilita recolher amostras de tecido por biópsias, ou células por escovado. A CPRE também possibilita procedimentos terapêuticos, como colocação de *stents* em pacientes com quadro obstrutivo. Para o estadiamento da lesão, é necessário realizar TC ou RM. A USE também vem sendo utilizada, para avaliar invasão do pâncreas ou do duodeno[60].

Tratamento

Os adenomas de papila (tumores mais comuns da papila, benignos) devem ser ressecados pelo potencial de malignização e relativa frequência de adenoma e adenocarcinoma concomitantes na mesma lesão[60]. O tratamento padrão para o câncer de papila é a pancreatoduodenectomia (cirurgia de Whipple), naqueles pacientes sem doença avançada, e seguida por quimio e radioterapias adjuvantes[59-61]. Nos demais, é possível realizar terapias paliativas, como drenagem biliar ou quimioterapia paliativa.

Considerações finais

As doenças da vesícula e das vias biliares abrangem condições inflamatórias, infecciosas, autoimunes, cálculos, obstruções e neoplasias que afetam pacientes, em geral, em idade adulta. A expressão clínica, muitas vezes inespecífica, representa um desafio para o médico que, na atualidade, com o avanço das técnicas de imagem contam com a melhora na acurácia do diagnóstico e do tratamento. As técnicas cirúrgicas minimamente invasivas também têm permitido melhor resultado com redução de risco para o paciente. A litíase da vesícula biliar é sem dúvida a mais prevalente entre as afecções descritas neste capítulo.

Referências bibliográficas

1. O'Connell K, Brasel K. Bile metabolism and lithogenesis. Sug Clin N Am. 2014;94:361-75.
2. Lambou-Gianoukos S, Heller SJ. Lithogenesis and bile metabolism. Surg Clin N Am. 2008;88:1175-94.
3. Reshetnyak VI. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. World J Hepatol. 2012;4(2):18-34.
4. Coelho JCU, Bonilha R, Pitaki SAM, Cordeiro RMV, Salvalaggio PRO, Bonin EA. Prevalence of gallstone in a Brazilian population. Int Surg. 1999;84:25-8.
5. Abraham S, Rivero HG, Erlikh, I, Griffith, LF, Kondamudi, VK. Surgical and nonsurgical management of gallstones. Am Farm Physician. 2014;89(10):795-802.
6. Paumgartner G, Greenberger NJ. Gallstone disease. In: Greenberger NJ, editor. Current Diagnosis and Treatment in Gastroenterology, Hepatology, and Endoscopy. 2nd ed. McGraw-Hill; 2012. p.677-88.
7. Portincasa P, Di Ciaula A, Bronfrate L, Wang DQH. Therapy of gallstones disease: what it was, what it is, what it will be. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2012;3(2):7-20.
8. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5029-34.
9. Luu MB, Deziel DJ. Unusual complications of gallstones. Surg Clin N Am. 2014;94:377-94.
10. Bencini L, Tommasi C, Manetti R, Farsi M. Modern approach to cholecysto-choledocholithiasis. World J Gastrointest Endosco. 2014:6(2):32-40.
11. Zaliekas J, Munson JL. Complications of gallstones: the Mirizzi syndrome, gallstone pancreatitis, complications of "lost" gallstones. Surg Clin N Am. 2008;88:1345-68.
12. Hazem ZM. Acute biliary pancreatitis: diagnosis and treatment. Saudi J Gastroenterol. 2009;15(3):147-55.
13. Strasberg SM. Acute calculous cholecystitis. N Engl J Med. 2008; 358:2804-11.
14. Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. Surg Clin N Am. 2014;94:455-70.
15. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Hirata K, Sekimoto M, et al. Definition, pathophysiology, and epidemiology of cholangitis and cholecystitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007;14:15-26.
16. Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al.; okyo Guidelines Revision Committee. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19:578-85.
17. Zaterka S, Natan Eisig J. Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós-graduação. São Paulo: Atheneu; 2011. p.861-65.
18. Fuks D, Cossé C, Régimbeau JM. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. J Visc Surg. 2013;150(1):3-8.
19. Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. Gastroenterol Clin N Am. 2010;39(2)343-57.
20. Elwood DR. Cholecystitis. Surg Clin N Am. 2008;88:1241-52.
21. Kiriyama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al.; Tokyo Guidelines Revision Committee. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19:548-56.
22. Moster P. Diagnosis and management of acute cholangitis. Curr Gastroenterol Rep. 2011;13:166-72.
23. Bornman PC, van Beljon JI, Krige JE. Management of cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2003;10(6):406-14.
24. Buyukasik K, Toros AB, Bektas H, Ari A, Deniz MM. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. ISRN Gastroenterology. 2013;ID 191729.
25. Yimam KK, Bowlus CL. Diagnosis and classification on primary sclerosing cholangitis. Autoimmunity rev. 2014;13:445-50.
26. Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. J Hepatology. 2013;59:571-82.

27. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. Gastroenterology. 2013;145:521-36.
28. Singh S, Talwalkar JA. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:898-907.
29. Eaton JE, Talwalkar JA. Primary sclerosing cholangitis: current and future management strategies. Curr Hepat Rep. 2013;12(1):28-36.
30. Tsaitas C, Semertzidou A, Sinakos E. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. World J Hepatol. 2014;6(4):178-87.
31. Drossman DA. Rome III: the new criteria. Chin J Dig Dis. 2006;7(4):181-5.
32. Cafasso DE, Smith RR. Symptomatic cholelithiasis and functional disorders of the biliary tract. Surg Clin N Am. 2014;94:233-56.
33. Vassiliou MC, Laycock WS. Biliary dyskinesia. Surg Clin N Am. 2008;88:1253-72.
34. Hansel SL, DiBaise JK. Functional gallbladder disorder: gallbladder dyskinesia. Gastroenterol Clin N Am. 2010;39:369-79.
35. Francis G, Baillie J. Gallbladder dyskinesia: fact or fiction? Curr Gastroenetrol Rep. 2011;13:188-92.
36. Adams D. Biliary diskinesia: does it exist? If so, how do we diagnose it? Is laparoscopic cholecystectomy effective or sham operation?. J Gastrointest Surg. 2013;17:1550-2.
37. Wybourn CA, Kitsis RM, Baker TA, Degner B, Sarker S, Luchette FA. Laparoscopic cholecystectomy for biliary dyskinesia: which patients have long term benefit? Surgery. 2013;154(4):761-7.
38. Seetharam P, Rodrigues G. Sphincter of Oddi and its dysfunction. Saudi J Gastroenterol. 2008;14(1):1-6.
39. Tanaka M. Function and dysfunction of the sphincter of Oddi. Dig Surg. 2010;27:94-9.
40. Vitton V, Ezzedine S, Gonzalez JM, Gasmi M, Grimaud JC, Barthet M. Medical treatment for sphincter od Oddi dysfunction: can it replace endoscopic therapy? World J Gastroenterol. 2012;18(14):1610-5.
41. Petersen BT. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with "objective" biliary findings (types I and II). Gastrointest Endosc. 2004;59(4):525-34.
42. Petersen BT. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: Evidence-based review of the presentations, with "objective" pancreatic findings (types I and II) and of presumptive type III. Gastrointest Endosc. 2004;59(6):670-87.
43. Feldman: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9. ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
44. Roa EI, Aretxabala UX, Ibacaches G, Muñoz S. Colesterolosis y cáncer de la vesicular biliar. Rev Med Chil. 2010;138:804-8.
45. Andrén-Sandberg. Diagnosis and Management of Gallbladder Cancer. N Am J Med Sci. 2012;4(7):293-9.
46. Yang HL, Kong L, Hou LL, Shen HF, Wang Y, Gu XG, et al. Analysis of risk factors for polypoid lesions of gallbladder among health examinees. World J Gastroenterol. 2012;18(23):3015-9.
47. Bang SH, Lee JY, Woo H, Joo I, Lee ES, Han JK, Choi BI. Differentiating between adenomyomatosis and gallbladder cancer: revisiting a comparative study of high-resolution ultrasound, multidetector ct, and mr imaging. Korean J Radiol. 2014;15(2):226-34.
48. Andrén-Sandberg A. Diagnosis and Management of Gallbladder Polyps. N Am J Med Sci. 2012;4(5):203-11.
49. Pellino G, Sciaudone G, Candilio G, Perna G, Santoriello A, Canonico S, Selvaggi F. Stepwise approach and surgery for gallbladder adenomyomatosis: a mini-review. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2013; 12(2):136-42.
50. Gurusamy KS, Abu-Amara M, Farouk M, Davidson BR. Cholecystectomy for gallbladder polyp. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD007052.
51. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. Clin Epidemiol. 2014;6:99-109.
52. Müller B, Arroyo G, Gallardo J, Villanueva L, González P, Baeza R, et al. Manejo paliativo del cancer de vesícula biliar irresecable o metastático: conclusiones del Consenso Latinoamericano de Manejo del Cáncer de Vesícula Biliar. Rev Med Chil. 2011;139:267-73.
53. Gonzalez MP, Baeza R, Müller B, Gallardo J, Harbst H, Bustos M, et al. Terapias perioperatorias en el cancer de vesícula biliar resecable: conclusiones del Consenso Latinoamericano de Manejo del Cáncer de Vesícula Biliar. Rev Med Chil. 2012;140:1060-6.
54. Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston PM, Botha JF, Clary BM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. J Natl Compr Canc Netw. 2009;7(4):350-91.
55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância – Conprev. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999. Rio de Janeiro: INCA; 2002.
56. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DataSUS). Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2011/matriz.htm#mort [Acessado em 10 jul 2014].
57. Edge SB, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010.
58. Eckel F, Brunner T, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22(6):40-4.
59. Kondo S, Takada T, Miyazaki M, Miyakawa S, Tsukada K, Nagino M, et al.; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Guidelines for the management of biliary tract and ampullary carcinomas: surgical treatment. J Hepatobiliar Pancreat Surg. 2008;15:41-54.
60. Miyakawa S, Ishihara S, Takada T, Miyazaki M, Tsukada K, Nagino M, et al.; Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2008;15:7-14.
61. Lorenzo-Zúñiga V, Moreno de Vega V, Domènech E, Boix J. Diagnóstico y tratamiento de los tumores de la papila de Vater. Gastroenterol Hepatol. 2009;32(2):101-8.
62. Ehlken H, Schramm C. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma: pathogenesis and modes of diagnostics. Dig Dis. 2013;31:118-25.

Hepatites Agudas Virais 22

André Castro Lyra
Mariana Poltronieri Pacheco
Mário Guimarães Pessoa

SUMÁRIO

Introdução

Hepatite viral pode ser definida como uma infecção que leva à necroinflamação do fígado, com manifestações clínicas e laboratoriais relacionadas, sobretudo, às alterações hepáticas decorrentes desse processo inflamatório.

As hepatites virais representam as causas mais frequentes das hepatopatias agudas e crônicas, tendo a incidência variável de acordo com a região geográfica considerada. Elas são semelhantes em muitos aspectos, no entanto apresentam diferenças na etiologia, nos aspectos epidemiológicos, imunológicos, clínicos, patológicos e evolutivos. É importante determinar o fator etiológico específico, por causa das implicações prognósticas e epidemiológicas, incluindo a prevenção.

Enfrentar o importante problema de saúde pública que constituem, no Brasil, as doenças transmissíveis endêmico-epidêmicas continua sendo um grande desafio. Entre essas doenças destacam-se as hepatites virais, cujo comportamento epidemiológico, no país e no mundo, tem sofrido grandes mudanças nos últimos anos[1]. A expansão da cobertura vacinal, no que se refere à hepatite B; a mais efetiva detecção por parte dos bancos de sangue do vírus C; e a substancial melhora das condições sanitárias, entre outros, foram fatores decisivos que muito contribuíram para essa modificação[1]. As condições no Brasil, incluindo a heterogeneidade socioeconômica, a distribuição irregular dos serviços de saúde, a incorporação desigual de tecnologia avançada para diagnóstico e tratamento de enfermidades, são elementos importantes a serem considerados na avaliação do processo endemoepidêmico das hepatites virais[1].

As hepatites virais causadas pelos vírus hepatotrópicos representam a maioria dos casos de hepatite aguda e, portanto, a expressão hepatite viral habitualmente se refere à hepatite causada pelos vírus das hepatites A, B, C, D e E.

Os vírus não hepatotrópicos podem causar hepatite aguda, entretanto, as manifestações clínicas relacionam-se, na maioria das vezes, ao quadro viral sistêmico. Entre os vírus não hepatotrópicos, que podem causar hepatite, estão os de rubéola, febre amarela, coxsackie, sarampo, caxumba, Epstein-Barr, adenovírus, herpes, varicela e citomegalovírus. Há, ainda, possivelmente outros vírus hepatotrópicos que causam hepatites e que ainda não foram identificados, denominados não A e não E.

É válido ressaltar que outros agentes etiológicos também podem levar à necroinflamação aguda do fígado. Entre essas outras causas de hepatite aguda estão as drogas hepatotóxicas, a hepatite autoimune, a doença de Wilson e a isquemia hepática.

Quadro clínico

É importante ressaltar que não há um quadro clínico patognomônico de hepatite viral. O diagnóstico depende da interpretação correta dos sintomas, dos achados do exame físico e dos testes laboratoriais, os quais, dentro do contexto clínico apropriado, levam à suspeita de necrose hepatocelular. Apesar de cada vírus estar relacionado a determinadas peculiaridades, não é possível realizar a distinção entre os cinco vírus hepatrópicos levando-se em consideração somente o quadro clínico. Além

disso, se o diagnóstico for baseado somente em aspectos epidemiológicos, as possibilidades de erro podem ser elevadas. Consequentemente, é necessária a confirmação diagnóstica com marcadores virais específicos.

A hepatite aguda viral pode se apresentar como infecção sintomática ou assintomática, ictérica ou anictérica, ou ainda, como formas colestáticas[2]. Com relação à hepatite sintomática, em geral, o curso clínico é semelhante a todos os tipos de hepatite aguda viral, entretanto algumas peculiaridades podem ser observadas, como a presença de artralgia ocasional, mais associada à infecção pelo vírus B (VHB). Além disso, há tendência para a manifestação clínica inicial ser mais aguda na hepatite A e insidiosa na hepatite C. Raramente, as hepatites virais podem evoluir de forma extremamente grave, levando a quadro de insuficiência hepática fulminante.

Período de incubação

Pode variar de algumas semanas até seis meses, de acordo com o agente etiológico viral. Nesse período, o paciente costuma permanecer assintomático, ainda que o vírus esteja se replicando.

Fase pré-ictérica ou prodrômica

O paciente pode apresentar pródromos, como mal-estar, astenia, febre, anorexia, náuseas, vômitos, cefaleia, desconforto abdominal, mialgia, diarreia ou obstipação, rinorreia, tosse e artralgia, antes do aparecimento da colúria e da icterícia. O período pré-ictérico, em geral, dura uma semana, podendo se estender por três semanas. As presenças de urticária, artrite, glomerulonefrite, doença do soro e exantema estão mais associadas à hepatite B.

Período ictérico

Com o surgimento da icterícia, a febre tende a desaparecer, entretanto, alguns sintomas da fase pré-ictérica podem persistir, principalmente, anorexia e sintomas digestivos. Acolia fecal pode ser observada em uma parcela significativa de pacientes e tem duração de 7 a 14 dias, em média. O período ictérico apresenta duração e intensidade que podem variar, em média, de alguns dias até uma semana, principalmente em crianças, podendo se estender por quatro a oito semanas.

Na maioria das vezes, há evolução para a cura, entretanto, deve-se estar atento para o curso evolutivo da hepatite viral, com possibilidade de agravamento e desenvolvimento da forma fulminante. A mudança no comportamento e no ritmo de sono, além de prolongamento do tempo de protrombina, podem sugerir a instalação de insuficiência hepática aguda. Por outro lado, em algumas situações, uma hepatite crônica silenciosa pode se apresentar inicialmente com um quadro semelhante ao da hepatite aguda, necessitando da diferenciação entre as formas de hepatite para a instituição de uma conduta adequada.

A icterícia pode ser leve ou, às vezes, intensa, acompanhada de prurido, mas, em geral, os níveis de bilirrubinas são inferiores a 20 mg/dL. Na hepatite causada pelo vírus A, o período ictérico é, habitualmente, mais curto. Nessa fase, telangiectasias transitórias podem ser observadas, mas a presença delas está habitualmente associada à exacerbação de doença hepática crônica.

É sempre importante questionar sobre a área de procedência do paciente, contato com portadores, exposição a indivíduos infectados e presença de fatores de risco, como contato com portadores de hepatite, transfusão ou procedimentos invasivos prévios, quadro anterior de icterícia, doenças de base ou imunodeficiências, uso de medicamentos, comportamento sexual, adição a drogas, alteração de comportamento e ritmo do sono, além de antecedente de sangramento digestivo.

O exame físico deve ser completo, verificando-se o estado nutricional do paciente, a presença de sinais periféricos de hepatopatia (eritema palmar, telangiectasias), as características do fígado (tamanho, consistência, superfície, bordas) e do baço (se este estiver palpável), além da presença de ascite, circulação colateral e edema. Prurido excessivo pode levar ao surgimento de escoriações na pele. A presença de sinais sugestivos de hepatopatia crônica pode sugerir outras doenças hepáticas, que não hepatite aguda viral. Na hepatite aguda, em geral, há hepatomegalia dolorosa, associada a um fígado de consistência elástica, superfície homogênea e bordas lisas. A esplenomegalia pode estar presente na minoria dos casos de hepatite aguda e raramente o paciente desenvolve edema ou ascite nesses casos que, quando presentes, sugerem possibilidade de evolução grave. Outras manifestações pouco frequentes são anemia aplástica, trombocitopenia, púrpura, síndrome de Guillain-Barré, pancreatite, artrite e vasculite, mais frequentemente encontradas no curso de hepatite B.

Fase convalescente

Na convalescência, quando a icterícia e as transaminases estão em declínio, o paciente torna-se assintomático. A normalização das enzimas e a cura são habituais na infecção pelos vírus da hepatite A (VHA) e da hepatite E (VHE).

Na hepatite pelo VHC, a possibilidade de cura é menor, permanecendo a infecção de forma latente, assintomática e crônica em cerca de 55 a 80% dos casos. Cerca de 95% dos recém-nascidos infectados pelo VHB, habitualmente assintomáticos, permanecem como portadores, enquanto aproximadamente 20% das crianças que adquirem hepatite aguda B se tornam cronicamente infectadas. Cerca de 2 a 10% dos adultos com hepatite aguda B persistem com o vírus cronicamente[3].

Forma anictérica

A forma anictérica é habitualmente assintomática ou se apresenta de modo mais leve, e parece ser mais frequente do que a forma ictérica. Não se sabe ao certo por que alguns pacientes desenvolvem uma ou outra forma.

Quando presentes, os sintomas são semelhantes aos da forma ictérica, à exceção quando da presença de icterícia. Quando o paciente está assintomático, o diagnóstico é realizado por meio da observação da elevação das aminotransferases séricas e pela detecção de marcadores sorológicos de infecção viral aguda. Habitualmente, esse diagnóstico é feito em indivíduos monitorados em consequência de exposição viral. Alguns autores preferem restringir a expressão forma anictérica para indivíduos que apresentem sintomas sem icterícia.

Diagnóstico/exames complementares

Alterações laboratoriais

O diagnóstico laboratorial das hepatites virais agudas baseia-se nas alterações das transaminases, que revelam a lesão dos hepatócitos, associadas a alterações nas dosagens de bilirrubinas e, em algumas situações, do tempo de protrombina, albumina, fosfatase alcalina, leucograma, sumário de urina, além da positividade para os marcadores sorológicos dos vírus identificados. Algumas vezes, outros exames podem ser necessários para o diagnóstico diferencial, como dosagem sérica de autoanticorpos, cobre, ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina e dosagem do cobre urinário de 24 horas, além da investigação da possibilidade de lesão hepática por drogas. É importante correlacionar os achados laboratoriais com os quadros clínico e epidemiológico. O diagnóstico etiológico é feito, por sua vez, pela determinação dos marcadores sorológicos virais.

As aminotransferases séricas (alanina-aminotransferase [ALT] – ou transaminase glutâmico-pirúvica [TGP] – e a aspartato-aminotransferase [AST] – ou transaminase oxaloacética [TGO]) começam a se elevar precocemente, antes do início dos sintomas, tanto no paciente ictérico como no anictérico. Tipicamente, os níveis atingem 10 vezes o limite superior da normalidade, entretanto, podem se elevar para níveis muito superiores. Estão sempre aumentadas durante alguma fase em todos os casos de hepatite viral aguda. Os níveis das elevações das enzimas não se correlacionam com a gravidade da doença. Até mesmo os casos assintomáticos podem revelar títulos altos de AST e ALT. Níveis de ALT acima de 80 vezes o limite superior da normalidade, embora possam ocorrer nas hepatites virais, são mais indicativos de lesão tóxica ou vascular.

As bilirrubinas conjugadas e não conjugadas elevam-se nas hepatites agudas virais, todavia, há o predomínio das bilirrubinas conjugadas. Por convenção, geralmente é aceito que níveis acima de 2,5 a 3 mg/dL são necessários para que possa ser observada icterícia nas escleróticas. Os níveis de elevação das bilirrubinas são variáveis, entretanto, na maioria dos pacientes, permanecem inferior a 20 mg/dL. Após atingir o pico, as bilirrubinas decrescem àa taxa de 50% por semana e retornam aos níveis normais, em média, 2 a 8 semanas após o início da icterícia[4]. Nas formas colestáticas, em indivíduos com insuficiência renal ou com deficiência de glucose-6-fosfato-deidrogenase (G6PD), os níveis podem ultrapassar o valor de 30 mg/dL[5].

A maioria dos fatores de coagulação é sintetizada no fígado. Por terem uma vida média curta, os níveis plasmáticos diminuem rapidamente quando há deficiência de síntese, que ocorre em qualquer alteração hepatocelular grave. A determinação do tempo de protrombina é útil na avaliação prognóstica. Nas formas habituais das hepatites virais, o tempo de protrombina não se altera significativamente. Por outro lado, nas formas graves ou fulminantes, observa-se o prolongamento em segundos.

A fosfatase alcalina eleva-se discretamente, exceto nas formas colestáticas, quando os níveis podem estar peculiarmente elevados. A lactato desidrogenase (LDH) também se eleva modestamente. Essas enzimas, bem como a 5-nucleotidase e gamaglutamiltranspeptidase (GGT) não são essenciais na avaliação diagnóstica da hepatite aguda viral, entretanto, em geral contribuem para o raciocínio clínico. As proteínas totais e frações habitualmente estão normais, entretanto, ocasionalmente, podem contribuir para o diagnóstico diferencial entre hepatite aguda e crônica agudizada. A presença de hipoalbuminemia significativa com hiperglobulinemia, logo no início da fase ictérica, é sugestiva de doença hepática crônica.

Alterações hematológicas podem ser encontradas em pacientes com hepatite aguda viral. Embora os níveis de hematócrito e hemoglobina geralmente sejam normais, pode ser observada discreta anemia. Pacientes com deficiência de G6PD, que adquirem hepatite aguda viral, podem evoluir com anemia hemolítica grave. A contagem total de leucócitos é normal em vários casos, porém também podem ser observadas leucopenia associada à granulocitopenia e à linfocitose leve com presença de linfócitos atípicos. Raramente, complicações como agranulocitose ou leucocitose em associação com anemia hemolítica e com reticulocitose foram descritas.

Aspectos histológicos

Nas hepatites agudas, as lesões das células hepáticas predominam sobre as reações mesenquimais e incluem tumefação, apoptose, necrose focal e confluente e regeneração hepatocelular. Observa-se infiltrado leucocitário, geralmente mononuclear e atividade macrofágica, consequentes à resposta imunitária a antígenos virais.

A tumefação hepatocelular é também denominada degeneração balonizante, observando-se também retração dos hepatócitos, com presença de corpos acidófilos tipo Councilman – Rocha Lima.

Além da apoptose, observa-se também necrose celular focal ou confluente. Nas formas mais graves, notam-se extensas áreas de necrose do tipo submaciço ou maciço. Nas áreas de necrose hepatocelular, há proliferação acentuada das células de Kupffer e de histiócitos, portais que podem fagocitar pigmentos, entre os quais a hemossiderina.

Observa-se muita semelhança nos aspectos morfológicos das hepatites agudas virais, à exceção da necrose pa-

nacinar, raramente detectada na infecção pelo VHC. É válido ressaltar que na hepatite aguda B os antígenos AgHBs e AgHBc não são habitualmente detectados, pois essa hepatite representa uma maneira de eliminação imune do VHB.

Na hepatite C, predominam os fenômenos infiltrativos, principalmente o infiltrado mononuclear, intralobular e portal. Curiosamente, a esteatose pode surgir precocemente, sendo também valorizados lesão ductal, agregados linfoides e inflamação sinusoidal.

Na hepatite delta (VHD), pode-se encontrar granulação eosinofílica dos hepatócitos e, por vezes, o antígeno delta, fruto da atividade replicativa do vírus. Nas formas graves, principalmente por causa da superinfecção, pode-se observar necrose submaciça ou maciça. Outras formas graves caracterizam-se pela presença de esteatose microgoticular dos hepatócitos, incluindo-se alguns com núcleos maiores, conhecidos como "células em mórula". Algumas dessas hepatites foram rotuladas na Amazônia de febre negra de Lábrea, tendo-se detectado o AgHD no núcleo de hepatócitos em alguns casos.

A hepatite pelo VHE apresenta também aspectos semelhantes com as outras hepatites, porém chama a atenção a colestase intracanalicular, que dá origem a estruturas pseudoglandulares, a células inflamatórias mono e polimorfonucleares e à retenção de pigmento lipofuscínico em células de Kupffer.

As hepatites agudas virais caracterizam-se por quadro inflamatório difuso de acometimento hepático. Histologicamente, ocorre desarrumação dos hepatócitos, que revelam alterações regressivas (corpúsculos de Councilman), balonização de células, por vezes com impregnação biliar, além de necrose e presença de infiltrado de células mononucleares, acompanhando a hiperplasia e a hipertrofia das células de Kupffer. Podem ser observadas, ainda, alterações regenerativas de hepatócitos com mitose e poliploidia, ocorrendo eventualmente necrose em ponte. Na apresentação das hepatites fulminantes, o quadro histológico é traduzido por necrose maciça.

O quadro histológico é semelhante em todos os tipos de hepatite aguda viral, não sendo possível realizar a distinção entre os diferentes agentes etiológicos baseando-se apenas no exame anatomopatológico. Entretanto, na hepatite C, algumas peculiaridades podem ser observadas, como maior frequência de esteatose, folículos linfoides no espaço porta e lesões ductulares.

Não há, habitualmente, indicação da realização de biópsia hepática na vigência de uma hepatite aguda viral. A realização da biópsia hepática fica restrita aos quadros de dúvida diagnóstica ou quando os níveis de transaminases permanecem elevados por período superior a seis meses.

Tratamento

O tratamento das hepatites agudas virais é baseado principalmente em medidas de suporte em nível domiciliar.

Não é necessário, obrigatoriamente, que o paciente tenha suas atividades físicas restringidas, pois alguns autores demonstraram que a evolução das hepatites agudas virais nos indivíduos submetidos a repouso no leito é semelhante à dos indivíduos que mantêm suas atividades habituais[6]. Mesmo atividade física intensa parece não interferir na evolução do quadro. Estudo realizado durante a guerra do Vietnã demonstrou que soldados com hepatite A aguda no *front* tiveram a mesma evolução daqueles que estavam na enfermaria[7]. O esforço físico, consequentemente, deve permanecer a critério do bem-estar do paciente. Entretanto, é preferível não estimular atividades físicas extenuantes.

Da mesma maneira, o tipo de alimentação parece não influir na evolução do quadro clínico. Não há evidências consistentes de que uma dieta rica em calorias e em proteínas proporcione benefícios específicos. O tipo de alimentação, portanto, deve permanecer a critério do paladar do indivíduo. Como o paciente pode apresentar náuseas, anorexia e vômitos na fase inicial da doença pode ser necessário mudar a alimentação com o objetivo de facilitar sua aceitação. A anorexia é menos intensa no início do dia e, portanto, o café da manhã deve oferecer maior quantidade de calorias. Não há necessidade de reposição de vitaminas. Quando as náuseas e vômitos são intensos, pode ser necessária a reposição venosa de líquidos e eletrólitos.

Não há uma droga específica que proporcione uma evolução mais curta e cura mais rápida da doença. Os corticosteroides foram utilizados no passado, entretanto, estudos posteriores não obtiveram sucesso em demonstrar benefícios. Mesmo nas hepatites de curso grave e nos quadros fulminantes, não há vantagens em utilizá-los.

É prudente evitar o uso de analgésicos, sedativos, narcóticos e medicamentos em geral durante um quadro de hepatite aguda viral. O uso de álcool, mesmo em doses baixas, deve ser contraindicado. Quando as náuseas e os vômitos são muito intensos, antieméticos podem ser utilizados cuidadosamente. Procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser postergados, pois pelo menos um trabalho sugeriu elevada mortalidade quando cirurgias foram realizadas no curso da hepatite aguda viral.

Os pacientes devem ser assistidos com exames laboratoriais uma a duas vezes por semana no início do quadro, e posteriormente, se a evolução for favorável, os exames podem ser feitos com intervalos maiores. É necessário orientar quanto às formas e à possibilidade de transmissão para outras pessoas. A hospitalização só é necessária se o paciente estiver evoluindo com vômitos incoercíveis ou com significativa queda do estado geral; se o tempo de protrombina prolongar-se muito; se as bilirrubinas persistirem em níveis muito elevados, acima de 15 a 20 mg/dL; ou se surgir encefalopatia hepática.

Nos casos de hepatite fulminante, o paciente deve ser transferido para uma unidade de terapia intensiva, preferencialmente em um centro que disponha de transplante hepático.

Hepatite A

É um vírus cujo genoma contém uma fita única de RNA de polaridade positiva e cerca de 7.500 nucleotídeos. Ele é classificado como do gênero hepatovírus e da família *Picornaviridae*. As partículas virais são esféricas, com tamanho de 27 nm e não apresentam envelope[8]. O genoma do VHA é caracterizado pela presença de uma região 5' não codificante composta por 734 bases, seguida de uma única região aberta para leitura, que codifica uma poliproteína de 2.237 aminoácidos, contendo quatro proteínas estruturais e uma série de proteínas não estruturais[8,9]. Diferentes cepas do VHA têm sido isoladas, com base na diversidade da sua sequência de nucleotídeos. Entretanto, apenas um sorotipo é reconhecido. Esse fato explica o porquê de a imunoglobulina e a vacina protegerem os indivíduos de infecções pelo vírus A em qualquer lugar. A hepatite A nunca evolui para a forma crônica.

A hepatite A ocorre de maneira esporádica ou epidêmica. Os padrões epidemiológicos do VHA são consistentes com a contaminação fecal-oral pelo contato de pessoa para pessoa. A infecção é frequente na vigência de condições sanitárias precárias. Hepatite A é de distribuição mundial e os surtos epidêmicos resultam de contaminação fecal de reservatórios de água e alimentos, principalmente em situações de aglomerações primárias, como escolas, prisões e pessoal militar durante períodos de guerra[10]. A doença é mais frequente em crianças e adolescentes, sobretudo em regiões pouco desenvolvidas e tropicais. Foi descrita transmissão sexual entre homens homossexuais[11]. O consumo de mariscos crus ou inadequadamente cozidos, cultivados em águas poluídas, está associado com elevado risco de hepatite A[12]. Para a hepatite A, as estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) classificam o Brasil como de alta endemicidade; entretanto, os dados do Inquérito Nacional de Hepatites Virais revelam que, para o conjunto das capitais de cada macrorregião e o Distrito Federal, a endemicidade observada foi de intermediária a baixa[1]. O resultado global da prevalência para a exposição à infecção pelo VHA foi de 39,5%[1]. O percentual de expostos ao VHA na faixa etária de 5 a 9 anos foi de 27% e 44,1% para o grupo de 10 a 19 anos[1]. Os resultados indicam associação inversa entre o nível socioeconômico e a prevalência de anti-HAV total, bem como a redução das prevalências nas faixas etárias de crianças e adolescentes, implicando no aumento do número de indivíduos suscetíveis à doença[1].

São pouco conhecidos os mecanismos de lesão hepática. Parece ser uma resposta imunopatológica a antígenos expressos nos hepatócitos, e não a um efeito citopático direto do vírus[13].

A evolução da hepatite A para a cura é a regra, embora em poucos casos essa infecção adquira caráter protraído, observando-se níveis anormais de atividade das transaminases por períodos de quatro a seis meses ou até mais. Assim, em 9 de 157 pacientes acompanhados prospectivamente, observaram-se alterações de ALT por mais de seis meses. A biópsia hepática revelou quadro compatível com hepatite aguda prolongada em três deles, hepatite A em portador de vírus B em quatro deles e hepatite crônica prévia em dois pacientes[13].

Não se conhece o mecanismo de prolongamento dessa hepatite. Quanto aos marcadores não parece haver correlação entre persistência do anti-VHA-IgM e da resolução lenta da doença.

A hepatite A pode se instalar em portador assintomático do VHB. Nesse caso, detectam-se o anti-VHA-IgM e o AgHBs, porém o anti-HBc-IgM está ausente. Em quatro de treze pacientes dessa casuística com essa associação, observou-se normalização da ALT somente após seis meses, com persistência do AgHBs sérico[13]. Um estudo prospectivo italiano demonstrou alta incidência de hepatite fulminante (41%) e óbito (35%) causados pelo VHA em portadores crônicos do VHC[14]. Neste estudo, 432 pacientes com hepatite crônica pelo VHC, 183 destes já com cirrose hepática foram acompanhados pelo período de sete anos. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia hepática um ano antes do início do estudo e foram testados a cada quatro meses para anticorpos contra o VHA. Durante o período de seguimento, 17 pacientes adquiriram superinfecção pelo VHA, dos quais sete progrediram para hepatite fulminante, seis destes evoluindo a óbito. Nenhum dos sete pacientes apresentava cirrose, portanto, a cirrose não foi um fator preditivo de hepatite fulminante.

O anticorpo anti-VHA é detectável no soro no início da doença, em média em uma a duas semanas após o aumento das transaminases. Existem dois tipos: anti-VHA da classe IgM e da classe IgG. O diagnóstico da hepatite aguda A é estabelecido pela positividade do anti-VHA-IgM. O pico dos níveis de anti-VHA-IgM é atingido dentro de poucas semanas após o início dos sintomas, declinando, em seguida, de maneira progressiva. Cerca de quatro a cinco meses após o início da doença, metade dos pacientes não tem mais IgM detectável no soro. Ocasionalmente, o anticorpo pode persistir por um ano. O anti-VHA-IgG pode ser detectável na fase aguda, todavia, durante a fase de convalescença, passa a ser o anticorpo predominante, alcançando níveis máximos em três a 12 meses após o início da doença e persistindo ao longo da vida do indivíduo (Figura 1).

O fato de ter sido descrito apenas um sorotipo do vírus A, embora diferenças genotípicas tenham sido encontradas, facilita o controle da hepatite A pela vacinação. Nos últimos anos, foram desenvolvidas vacinas contra hepatite A, tanto de vírus vivos, atenuados, quanto de vírus inativados. O valor da vacina na proteção à doença é grande. São vacinas altamente imunogênicas e seguras, que produzem 95 a 100% de soroconversão em indivíduos saudáveis[15]. No Brasil, a vacina foi incorporada ao calendário nacional de vacinação em julho de 2014, e beneficiará crianças a partir dos 12 meses de idade até 2 anos[16], e também está disponível para grupos especiais[15]. A introdução no calendário nacional de vacinação com a orientação de dose única provavelmente foi baseada em um estudo argentino, que evidenciou que a estratégia de

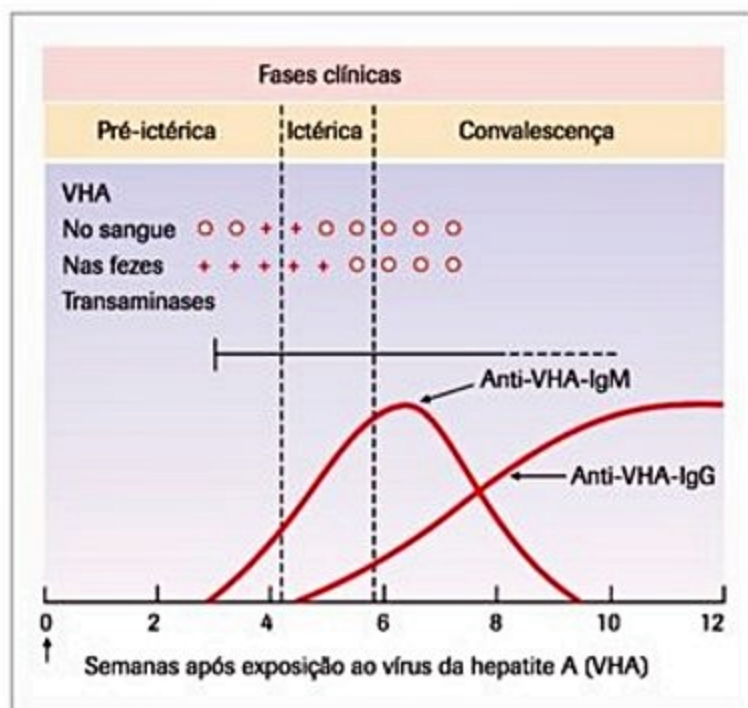



Figura 1. História natural e exames laboratoriais na hepatite A[12].

dose única foi eficaz para controlar infecção por VHA em todos os grupos etários[17]. Quanto à imunoglobulina, ela é utilizada antes da exposição ao VHA, ou logo após (seis a sete dias), conferindo proteção contra a doença clínica em cerca de 80 a 90% dos casos[15]. Não impede a infecção, mas atenua as manifestações clínicas. Pode ser empregada para indivíduos contactantes de alto risco, dentro de no máximo uma semana do contágio ou ainda em situações epidêmicas.

Hepatite B

O VHB pode determinar um espectro de doença bastante amplo, de infecção aguda e crônica. O principal determinante responsável pela evolução da infecção crônica pelo VHB é a idade de aquisição do vírus. Quando adquirida no período perinatal ou na infância precoce, a infecção tem mais chance de evoluir para a hepatite crônica. O VHB é do tipo DNA da família *Hepadnaviridae*, com envelope, que infecta, preferencialmente, o fígado[18]. O genoma do VHB tem cerca de 3,2 kb e, em decorrência da variabilidade genética que apresenta é classificado em oito genótipos (A a H), os quais representam uma diversidade de pelo menos 8% nas suas sequências completas[19-22]. O papel dos genótipos do VHB na evolução clínica dos pacientes ainda não está totalmente definido. No Brasil, predominam os genótipos A e D no Nordeste, Sul e Sudeste, todavia o VHB genótipo F é encontrado com frequência em tribos indígenas da Amazônia, em alguns casos de infecção aguda e crônica em Salvador, Bahia; enquanto o genótipo B e principalmente o genótipo C, presentes na Ásia, podem ser encontrados em descendentes de japoneses na cidade de São Paulo[23,24].

O VHB é transmitido por via sexual (hetero e homossexual), sendo esta ainda a principal via em nosso meio, por via parenteral, como no caso de transfusões sanguíneas e uso de drogas intravenosas ilícitas e por transmissão veritical[25-27]. Estudos de transmissão experimental demonstraram que partículas infecciosas do VHB podem também ser encontradas na saliva e no sêmen.

De acordo com a prevalência dos portadores do vírus B, o mundo se divide em três zonas epidemiológicas (Figura 2):

- Regiões de alta prevalência (> 7%): sudoeste da Ásia, China, África subsaariana e região amazônica no Brasil.
- Regiões de média prevalência (2 a 5%): países do norte da África, do Oriente Médio, do leste e sul europeus e no Brasil (algumas regiões da Bahia, de Goiás e oeste do Paraná e de Santa Catarina).
- Regiões de baixa prevalência (< 2%): países do norte e ocidente europeus, Estados Unidos, Canadá, Austrália e Nova Zelândia; no Brasil, o sul do país está nesta classificação (Figuras 1 e 2).

Em relação à hepatite B, a OMS classifica a região Norte do Brasil como de alta endemicidade, e as demais regiões, como de baixa[1]. Todavia, os resultados do Inquérito Nacional sugeriram a ocorrência de baixa endemicidade (menor que 1%) da infecção pelo VHB no conjunto das capitais de cada macrorregião e no Distrito Federal[1]. O resultado global da prevalência para o marcador de exposição ao VHB (anti-HBc), referente ao conjunto das capitais do Brasil, foi de 7,4%[1]. O percentual de expostos ao VHB na faixa etária de 10 a 19 anos foi de 1,1% e de 11,6% para o grupo de 20 a 69 anos[1]. Para todas as regiões, verificou-se o aumento da positividade do anti-HBc total com a idade. Em relação ao sexo, os homens apresentaram maior probabilidade de exposição ao VHB em todas as regiões e no Distrito Federal, exceto na região Norte[1]. À exceção do Sudeste, nas demais regiões, observou-se maior oportunidade de exposição ao VHB para indivíduos com piores condições socioeconômicas. A transmissão sexual foi relevante nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sul, sendo que, nesta última, a transmissão sanguínea também se destacou[1].

O genoma do VHB apresenta quatro regiões abertas para leitura: S, C, P e X. O gene S, incluindo a região pré-S1, pré-S2 e a região S, codifica proteínas do antígeno de superfície, encontradas no envelope viral e nas formas virais incompletas. Essas proteínas são: proteína Maior (S), a mais abundante com 226 aminoácidos; proteína Média (M), que corresponde à proteína S mais 55 aminoácidos (da região pré-S2) e a proteína Grande (L), correspondendo à proteína M acrescida de 108 a 119 aminoácidos (da região pré-S1). As três proteínas constituem o antígeno de superfície da hepatite B (AgHBs), utilizado como marcador dessa infecção[18,21].

O gene C, incluindo a região pré-C, é responsável pela codificação do polipeptídeo, que constitui o núcleo capsídeo viral, denominado antígeno *core* da hepatite B (AgHBc), e pela codificação do antígeno e do AgHBe. Esse antígeno traduz a presença do *vírion infectante*. O gene P

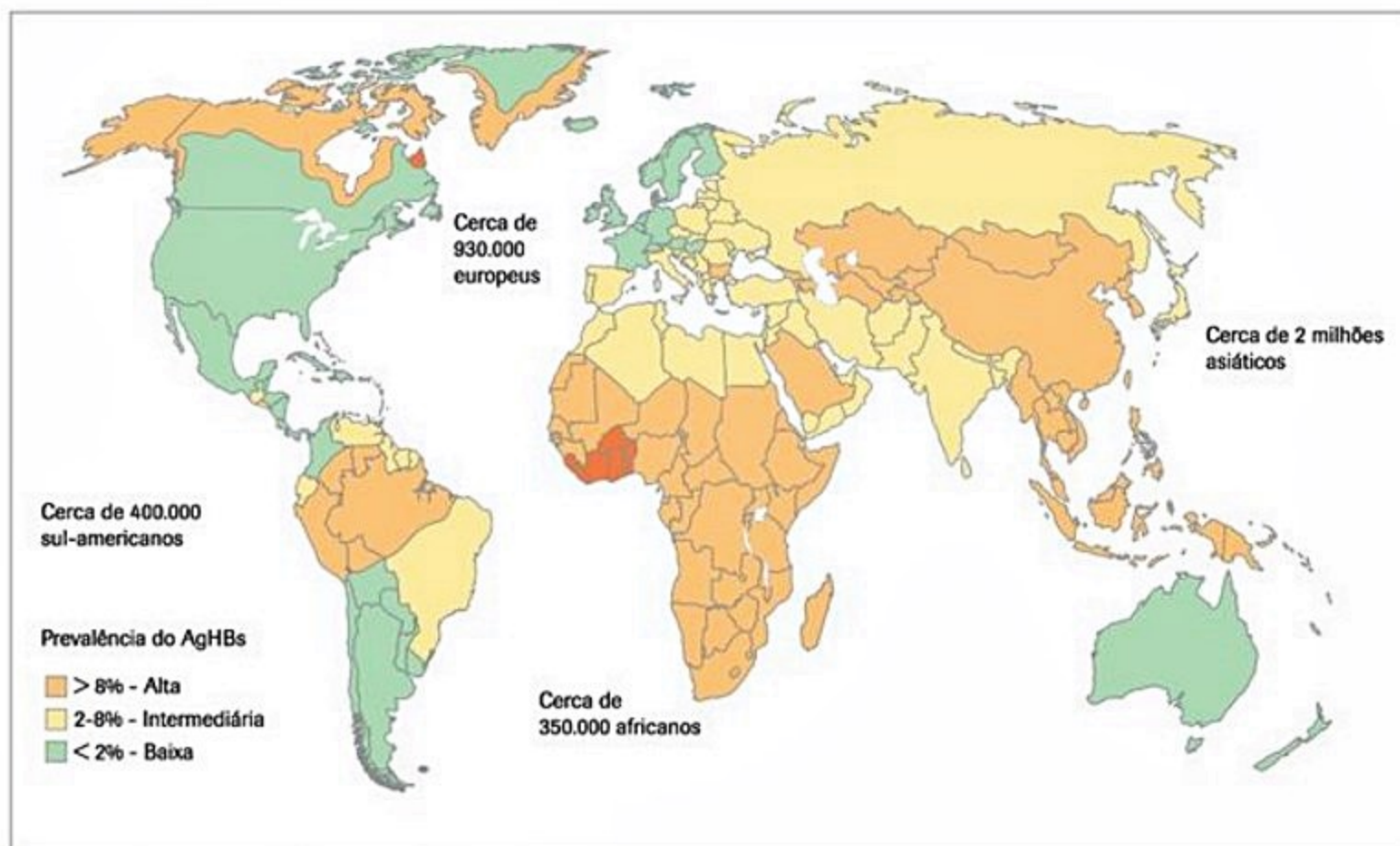



Figura 2. Mapa epidemiológico mundial de hepatite B.

codifica a polimerase viral, e o gene X codifica a proteína X. Esta última é um transativador da transcrição[18].

O VHB é um vírus não citopático, e a lesão hepática na infecção aguda é mediada por reações imunes do hospedeiro. Células T CD8+ dirigidas contra vários antígenos do VHB exercem papel fundamental na lesão hepática aguda autolimitada, com efeito citolítico e não citolítico sobre os hepatócitos. O efeito citolítico por linfócitos T citotóxicos (CTL) é decorrente da apoptose mediada por granzimas, perforinas e ligantes Fas (Fas-L). Por outro lado, CTL ativadas secretam interferon-gama e fator de necrose tumoral alfa, que abolem a expressão do VHB e a replicação viral (mecanismos não citolíticos). A hepatite aguda B sintomática evolui de forma limitada em mais de 95% dos casos.

O diagnóstico da infecção pelo VHB é baseado na presença do antígeno de superfície do vírus (AgHBs). O AgHBs aparece no início da hepatite aguda, antes mesmo da elevação das transaminases, entretanto não esclarece se a doença é aguda ou crônica. O diagnóstico de um quadro agudo é feito pela detecção do anticorpo para o antígeno de centro (*core*) da hepatite B da classe IgM (anti-HBc-IgM). Ele se mantém em títulos elevados na infecção aguda, declinando após três meses, tornando-se pouco perceptível após seis meses. Em pacientes que desenvolvem infecção crônica, pode permanecer em baixos títulos enquanto a replicação viral persistir. O anti-HBc da classe IgG, por sua vez, rapidamente alcança títulos elevados na hepatite aguda, permanecendo, ao que parece, por toda a vida mesmo após a cura. O anti-HBc-IgG, ao contrário do anti-HBc-IgM, não diagnostica hepatite B aguda. O antígeno "e" (AgHBe) está relacionado com a replicação viral. Nos casos com evolução para cura, desaparece antes da infecção completar 10 semanas de elevação das transaminases. A presença do anticorpo contra o AgHBe (anti-HBe) é sugestiva de parada da replicação viral. O anticorpo contra o AgHBs (anti-HBs), por sua vez, indica controle imunológico da infecção e imunização à reinfecção (Figuras 3 e 4).

Na hepatite aguda B, a conduta deve ser expectante, dado o alto índice de evolução para cura espontânea (> 95% dos casos), estando absolutamente contraindicado o emprego do interferon, pelos riscos de agravamento da lesão hepática. O tratamento antiviral específico com lamivudina, nos quadros de infecção aguda pelo VHB, é indicado somente em casos de hepatite fulminante, indivíduos imunossuprimidos e coinfectados com outros vírus de hepatite[28].

A vacinação contra o VHB é a maneira mais eficaz na prevenção de infecção aguda ou crônica, e também na eliminação da transmissão do vírus em todas as faixas etárias. A vacinação contra a hepatite B de recém-nascidos e menores de 1 ano já foi implantada, com sucesso, nos serviços básicos de saúde[15]. Uma das metas mais recentes do Ministério da Saúde é vacinar todos até 49 anos, além dos grupos de risco (hepatopatas, renais crônicos, imunossuprimidos, profissionais de saúde etc.)[15,16]. A vacina contra a hepatite B é extremamente eficaz (90 a 95% de resposta vacinal em adultos imunocompetentes), não

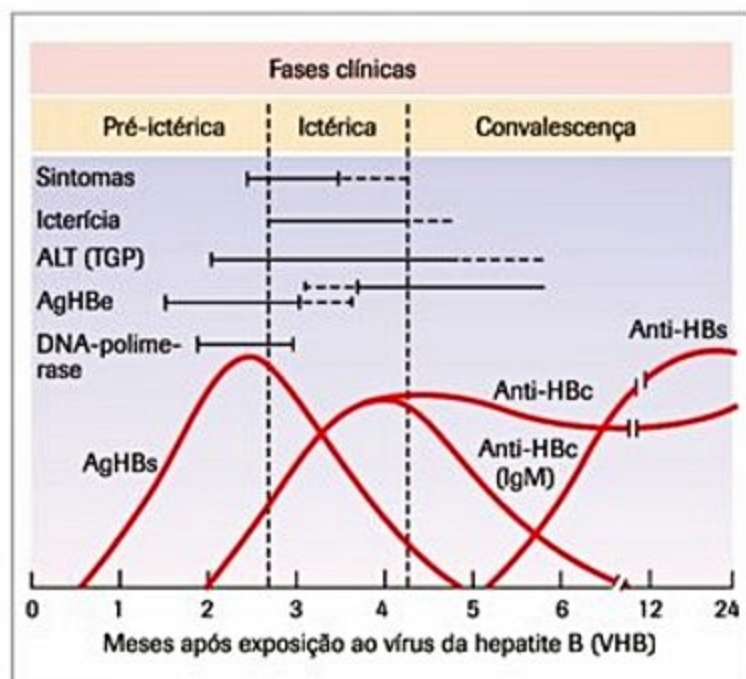



Figura 3. História natural e exames laboratoriais na hepatite B aguda[12].

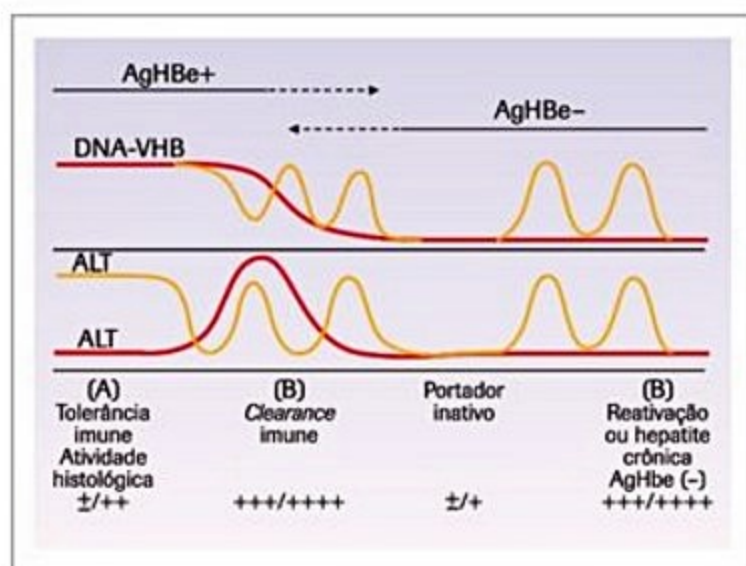



Figura 4. Representação esquemática dos marcadores laboratoriais da hepatite B crônica[12].

apresenta toxicidade e produz raros e pouco significativos efeitos colaterais[15]. Não há razão para se determinar a resposta laboratorial de anticorpos à vacinação em crianças, adolescentes e adultos sadios. No entanto, para grupos de risco, imunocomprometidos e para os profissionais de saúde, está indicada a avaliação do anti-HBs[15]. A profilaxia após a exposição ao VHB pode efetivamente prevenir as infecções. Quando a vacina anti-VHB é aplicada nas primeiras 12 a 24 horas após a exposição ao vírus, a eficácia é de 70 a 90%[15]. A associação de vacina e gamaglobulina hiperimune (HBIG) apresenta níveis semelhantes de eficácia. A utilização de HBIG também é de valor após contato sexual com indivíduo com hepatite B aguda, se administrada até duas semanas após a relação. Para recém-nascidos de mães AgHBs positivo, é obrigatória a vacinação associada à HBIG.

Hepatite C

O VHC é do tipo RNA, da família *Flaviridae*, e o seu genoma tem cerca de 9.500 nucleotídeos com uma única região aberta para leitura, que traduz uma poliproteína de aproximadamente 3 mil aminoácidos. Quando clivada por enzimas do vírus e do hospedeiro, essa poliproteína dá origem a pelo menos dez polipeptídeos. Assim, a organização genômica do VHC demonstra que ele possui regiões não codificantes, proteínas estruturais e não estruturais, além de uma região hipervariável (HVR1) no gene que codifica o envelope (E2)[29-31].

O vírus apresenta elevada diversidade genética, que resultou na classificação em pelo menos sete genótipos (1 a 7) e em vários subtipos, que podem ter implicações relacionadas a diferenças geográficas e resposta à terapêutica. Diferentes genótipos podem refletir diferenças em torno de 30 a 35% do genoma viral, enquanto diferentes subtipos de um mesmo genótipo podem apresentar diferenças em torno de 15 a 20% das sequências genômicas[29]. O vírus circula, ainda, sob a forma de quasispécies, que correspondem a genomas do VHC semelhantes, diferindo entre si por poucos nucleotídeos, encontrados em um único indivíduo infectado[32]. Essas características conferem ao VHC peculiaridades especiais responsáveis pelas dificuldades encontradas, até o presente momento, na resposta aos ensaios terapêuticos antivirais e, principalmente, ao desenvolvimento de vacinas.

Os linfócitos citotóxicos exercem papel essencial na resposta imune do hospedeiro ao VHC, bem como na lesão hepática. As CTL podem lesar diretamente os hepatócitos por apoptose (semelhante ao que se observa na hepatite B). Contudo, a resposta imune é geralmente menos intensa, sendo rara a hepatite fulminante. Alguns estudos que acompanharam coortes de indivíduos com hepatite C aguda demonstraram que ocorre inicialmente uma intensa indução de resposta das células T CD4 e CD8 específicas do VHC, que permanece entre os indivíduos que eliminam o vírus, mas que vai se tornando inefetiva à medida que a infecção evolui para a cronicidade[33,34].

A evolução da hepatite aguda C para a cronicidade é frequente (55 a 80%), mas a chance de resolução aumenta significativamente quando a hepatite aguda é acompanhada de icterícia, indicando lesão hepatocelular mais acentuada. Nesses casos, é comum a queda rápida da viremia. Fatores que parecem estar associados à eliminação espontânea do vírus são: presença de sintomas durante o quadro agudo, sexo feminino e idade abaixo de 40 anos, mas nenhum destes é parâmetro definitivo para predizer a eliminação viral.

O VHC é responsável por 90% das hepatites pós-transfusionais ocorridas antes de 1990 e tem sido considerado um grande problema de saúde pública por causa da alta prevalência no mundo. São indivíduos de alto risco para hepatite C aqueles que recebem sangue e derivados, particularmente hemofílicos e transplantados, toxicômanos, profissionais de saúde, dialisados e, com menos frequên-

cia, parceiros sexuais, familiares e filhos de infectados[35,36]. Em cerca de 40% dos casos, a fonte de infecção é desconhecida, representando a hepatite C esporádica. As pessoas de nível socioeconômico mais baixo têm prevalência mais elevada da infecção pelo VHC. A transmissão por drogas venosas, atualmente, parece ser responsável por 50% dos casos novos. A transmissão vertical tem sido documentada em casos de mães que tenham RNA viral com alta titulação, mas não parece ser frequente, a não ser quando elas também sejam portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV)[36]. A transmissão sexual parece ser particularmente importante entre homens coinfectados com o HIV que fazem sexo com outros homens. Portanto, a transmissão do vírus ocorre mais pelo sangue, por seringas e materiais contaminados, por transplante de órgãos, pela transmissão sexual e vertical, e provavelmente por contato íntimo, que poderia explicar os casos que ocorrem na população de baixa renda, nos profissionais de saúde e nas crianças que não foram expostos a transfusões. Não se devem esquecer as possibilidades de transmissão por técnicas de tatuagem e aspiração de cocaína intranasal[36].

Pelo Inquérito Nacional de Hepatites Virais, o resultado global da prevalência de anti-VHC, referente ao conjunto das capitais do Brasil, foi de 1,38%[1]. O percentual de expostos ao VHC na faixa etária de 10 a 19 anos foi de 0,75% e de 1,56% para o grupo de 20 a 69 anos[1]. Assim, constatou-se que a endemicidade da infecção pelo VHC no Brasil é baixa, diferentemente dos parâmetros da OMS, que considera o país como de intermediária endemicidade[1]. Outras informações relevantes apontadas pelo inquérito dizem respeito à maior positividade para o anti-VHC associada a situações de extrema pobreza e ao aumento da idade. Demonstrou-se, ainda, que o uso de drogas injetáveis e inaladas e o uso de seringa de vidro em algum momento da vida foram associados à infecção pelo VHC no país.

O anticorpo anti-VHC pode ser detectado, atualmente, pelo método de ensaio imunoenzimático (Elisa) de terceira geração, o qual utiliza antígenos da região *core*, NS3 e NS5. É um teste altamente específico e sensível. A detecção do anti-VHC indica, na maioria dos casos, presença de infecção ativa pelo vírus, entretanto, pode corresponder também a uma infecção passada que evoluiu para a cura. Portanto, o anti-VHC não distingue infecção aguda de infecção crônica. Até o momento, não há um anticorpo da classe IgM com sensibilidade e especificidade suficientes para identificar infecção aguda pelo VHC. Na hepatite aguda, o anti-VHC sérico é detectado cerca de um a dois meses após a exposição ao vírus, sendo, portanto, negativo antes dela. É importante que, na suspeita de hepatite aguda C, o anti-VHC seja realizado no início do quadro e um a dois meses após (Figura 5).

O RNA viral, por sua vez, pode ser identificado no soro poucas semanas após a exposição ao vírus, pelo método de reação em cadeia da polimerase (PCR). Sua presença indica replicação viral e infecção ativa. Podem ocorrer flutuações dos níveis séricos do RNA viral durante a hepatite C aguda, portanto, o exame do PCR do HCV-RNA pode se apresentar negativo em alguns momentos e, em seguida, positivo novamente. A persistência do RNA viral positivo, dois a três meses após o início do quadro, indica maior chance de evolução para uma hepatite C crônica. Por outro lado, a determinação frequente da carga viral permite prognosticar o clareamento espontâneo do VHC, quando a viremia decai rapidamente nas primeiras quatro a oito semanas[37]. O diagnóstico de hepatite aguda C não é comum, porque a incidência da doença vem diminuindo, por a doença ser assintomática na maior parte das vezes e pelo fato de não existir um marcador específico de fase aguda.

Figura 5. História natural e exames laboratoriais na hepatite C[12].

Nos casos de hepatite aguda C, em pacientes sintomáticos, recomenda-se aguardar 12 semanas após o início dos sintomas e no caso de não ter havido clareamento viral espontâneo, está indicado o uso do interferon convencional por 24 semanas, independentemente do genótipo viral[38]. Em pacientes assintomáticos, recomenda-se iniciar o tratamento imediatamente após o diagnóstico, em média quatro semanas após a exposição, principalmente nas populações de maior risco[38]. O tratamento na fase aguda da infecção pelo VHC tem como objetivo reduzir o risco de progressão para hepatite crônica. Nos casos sintomáticos de hepatite C aguda, sobretudo nos ictéricos, o clareamento viral espontâneo pode ocorrer em 15 a 45% dos casos[34]. As taxas de resposta sustentada variam entre 85 e 98%[39]. A tolerância ao tratamento é semelhante à da terapia para a hepatite crônica C. A presença ou a ausência de icterícia não parece interferir nos efeitos adversos. A presença de níveis muito elevados de ALT não parece interferir na tolerância. A adição da ribavirina parece não aumentar a taxa de resposta sustentada, porém são necessários estudos adicionais[38].

Apesar das múltiplas tentativas, ainda não há vacina contra a hepatite C, e tampouco uma profilaxia eficaz pós-exposição. A redução da infecção requer a implementação de atividades de prevenção primárias e secundárias[15]. As primeiras, para reduzir a incidência da infecção; as secundárias, para diminuir o risco de hepatopatia e de outras doenças entre os portadores do VHC.

Hepatite D

O genoma do VHD é composto por uma única fita de RNA de polaridade negativa e possui cerca de 1.700 nucleotídeos[29]. As partículas virais têm diâmetro de 36 a 38 nm. O VHD foi descrito em 1977, sendo pertencente à família *Deltaviridae* e ao gênero deltavírus[29]. É um vírus defectivo, ou seja, necessita do VHB para infectar e sobreviver no organismo humano. Apresenta um envelope composto por lipídios e pelo antígeno de superfície do VHB (AgHBs). Essa é a única função auxiliadora que o VHB proporciona. Análises genéticas das sequências genômicas demonstraram que existem pelo menos três genótipos filogeneticamente distintos (I, II e III), que apresentam diversidade de até 40% nas sequências. Estudos têm detectado marcadores VHD em indivíduos sem quaisquer marcadores de VHB e sugerem que a ausência de marcadores sorológicos do VHB não seja suficiente para excluir a infecção com VHD por causa da interação peculiar entre esses dois vírus[40]. A replicação de VHB pode ter sido suprimida pelo VHD, de tal modo que os marcadores sorológicos rotineiramente utilizados para o diagnóstico de infecção por VHB foram indetectáveis. Esse fato torna-se ainda mais relevante quando se considera a possibilidade de infecção com o genótipo de VHD III[40]. A possibilidade de maior patogenicidade do genótipo III do VHD, principalmente quando associado com VHB genótipo F, tem sido sugerido por alguns investigadores[40].

A hepatite aguda pelo VHD tende a ser grave, evoluindo para morte em cerca de 5% dos casos. A lesão causada pelo VHD é provavelmente decorrente do efeito citopático direto do vírus. É frequente a progressão para cronicidade.

A prevalência do VHD é elevada na bacia mediterrânea, na Europa oriental, no território amazônico e em regiões da África. No Brasil, a infecção ocorre na região amazônica, onde a prevalência de marcadores para o VHD foi encontrada em 1,7% da população estudada[41]. Foram descritos poucos casos de infecção no estado do Mato Grosso[42]. No caso específico da Amazônia, os dados indicam aumento das hepatites B e D, ambas consideradas graves problemas de saúde pública, apesar das políticas de vacinação universal[41]. Os vírus das hepatites B e D foram introduzidos na região durante o aumento da migração que ocorreu com a indústria de borracha, mas eles permaneceram isolados em algumas comunidades até o presente momento[41]. A maioria das cidades da região não tem acesso às estradas, o que favorece o isolamento de comunidades e, consequentemente, da doença.

Os grupos com maior risco de aquisição desses vírus incluem usuários de drogas intravenosas, indivíduos relatando contato sexual com pacientes infectados pelo VHD e pacientes com infecção crônica pelo VHB que sejam hemofílicos, homossexuais do sexo masculino e população carcerária[43].

Postulam-se dois mecanismos de infecção pelo vírus D: a coinfecção aguda com VHB + VHD e a superinfecção aguda pelo vírus VHD em portadores de VHB (sintomáticos ou assintomáticos). Na coinfecção aguda, o VHD provocaria uma interferência viral e, consequentemente, inibiria a síntese pelo VHB, apresentando-se como uma hepatite aguda recidivante, de evolução clínica bifásica, com dois picos de aminotransferases[44]. Na maioria dos casos, o quadro clínico da coinfecção manifesta-se como uma hepatite aguda benigna, com alguns casos de formas fulminantes e crônicas, quando a síntese do VHD é intensa e soma-se aos efeitos causados pelo VHB. O prognóstico é bom, ocorrendo recuperação e depuração completa dos vírus B e D em 95% dos casos[44].

Entre os portadores prévios de HbsAg, o VHD encontra nos hepatócitos uma antigenemia preexistente do VHB, condição ideal para que o vírus D inicie uma replicação intensa e, em consequência, produza grave dano hepático[44]. Isso ocasionaria uma exacerbação do quadro clínico, bioquímico e histológico, tendo como consequência natural um agravamento do processo e a evolução rápida e progressiva até as formas mais graves de hepatite, incluindo cirrose hepática. Geralmente, manifesta-se como uma hepatite fulminante, acometendo crianças e adultos jovens, e com características histopatológicas de necrose hepática maciça.

Uma forma grave de hepatite foi descrita pela primeira vez na região Amazônica (febre negra ou Lábrea hepatite)[44]. Esse tipo de hepatite fulminante é caracterizada por insuficiência hepática mesmo antes de necrose hepatocelular e da inflamação. Esse aspecto, em conjunto com a presença de células em mórula faz com que esse quadro histopatológico seja peculiar e completamente diferente das outras formas de hepatite fulminante por VHD, em que a necrose hepatocelular e inflamação predominam[44].

Os principais marcadores utilizados para diagnóstico da infecção delta são o anti-VHD-IgG e o anti-VHD-IgM, que podem indicar infecção em andamento ou infecção passada (resolvida). Altos títulos desses anticorpos sugerem replicação viral, correlacionando-se com outros marcadores de replicação, como o AgVHD e o RNA viral.

Hepatite E

A existência do VHE foi inicialmente sugerida a partir de trabalhos realizados em 1980, na Índia, os quais demonstravam a presença de casos de hepatites agudas, transmitidas por um agente que se disseminava pela água, entretanto não era o VHA. O VHE tem sido descrito como um agente causador de casos de hepatite epidêmica e endêmica, especialmente em países em desenvolvimento com condições sanitárias precárias, como países da Ásia, do Oriente Médio e do Norte da África. Esse vírus pode provocar hepatite grave com alta taxa de letalidade em mulheres grávidas[45]. O VHE é transmitido por via fecal-oral, sendo a água contaminada a principal fonte de transmissão. A contaminação pessoa-pessoa pode ocorrer, embora seja pouco frequente[46]. A presença de indivíduos com anticorpos IgG sérico contra o VHE foi descrita no Brasil[42]. Recentemente, no Brasil, foi documentada hepatite aguda E em paciente com quadro clínico sugestivo e com presença de anticorpo anti-VHE IgM no soro[47].

É válido ressaltar que o anti-VHE IgM também foi identificado em pacientes com hepatite aguda A, sugerindo coinfecção viral, que pode ser explicada pela via semelhante de contaminação do vírus.

O genoma do VHE foi clonado e sequenciado pela primeira vez em 1990[48]. Ele é composto por uma única fita de RNA de polaridade positiva e possui cerca de 7,5 kb de tamanho. O vírus havia sido classificado como pertencente à família *Caliciviridae*, entretanto, por sua semelhança genética com o togavírus e o fugovírus, alguns autores propuseram a sua retirada dessa família[49].

As partículas virais são esféricas e medem, aproximadamente, 27 a 34 nm, não apresentando envelope. A organização genômica do VHE possui uma região 5' não codificante com 27 a 35 nucleotídeos, seguida de três regiões abertas para a leitura e uma região 3' não codificante com uma cauda de poliadenosina. A ORF1 codifica uma série de proteínas, incluindo a metiltransferase, a protease de cisteína, a helicase e a RNA-polimerase e RNA-dependente. A ORF2 codifica o capsídeo viral, enquanto a ORF3 codifica uma proteína cuja função não é bem conhecida[46,49].

Quatro genótipos foram descritos até o momento para o VHE. Os genótipos 1 e 2 são restritos aos humanos e frequentemente estão associados a grandes surtos, sendo epidêmicos em países subdesenvolvidos, com pobres condições sanitárias, como partes da Ásia e da África onde a doença é altamente endêmica. Alguns casos de hepatite E também podem ser encontrados entre viajantes de regiões de baixa endemicidade até essas áreas de alta endemicidade. O genótipo 2 do VHE foram inicialmente relatados em casos oriundos de surtos de hepatite E no México e posteriormente em casos do oeste africano (Nigéria e Chad)[50].

Os genótipos 3 e 4 infectam humanos, além de outros mamíferos, especialmente os suínos, sendo responsáveis por casos esporádicos de hepatite E, tanto em países em desenvolvimento quanto em países industrializados. Os genótipos 3 e 4 do VHE foram encontrados em porcos, veados, ratos, mariscos e também em morangos, podendo infectar também humanos. O genótipo 3 do VHE foi inicialmente identificado em poucos raros casos de hepatites E adquirida localmente nos Estados Unidos e posteriormente relatados em vários casos em países industrializados da Europa (Reino Unido, França, Holanda, Espanha, Áustria, Grécia, Itália), Japão, Austrália, Nova Zelândia, Corea e Argentina. Por fim, o genótipo 4 do VHE foi inicialmente encontrado após episódios esporádicos de hepatite aguda na China, Taiwan, Japão e Vietnã[51].

O VHE-3 representa a maioria dos genótipos no ocidente de países desenvolvidos em que o VHE era considerado até recentemente trazido de áreas de hiperendemicidade, no entanto, descobriu-se que a maioria dos casos é autóctone. Na maioria dos casos, a doença viral aguda apresenta-se de forma assintomática, com curso insidioso e autolimitado, por isso nem sempre seu diagnóstico é suspeitado[52]. Já os casos sintomáticos e de curso mais grave podem ser encontrados entre os pacientes que possuem doenças hepáticas crônicas preexistentes, nos transplantados de órgãos sólidos, receptores de células-tronco hematopoiéticas, idosos, gestantes especialmente no último trimestre (chegando a se apresentar de forma fulminante fatal)[53,54] e nos imunossuprimidos, como nos portadores do HIV. O genótipo 3 do VHE parece estar mais frequentemente associado às infecções que se apresentam entre essas populações. Febre, diarreia aguda autolimitada e níveis de transaminases persistentemente elevados também podem estar presentes na infecção pelo VHE.

Além disso, diferentes polimorfismos genéticos podem contribuir com a evolução mais grave da hepatite. A OMS estima que mais de 3 milhões de indivíduos possam apresentar hepatite aguda E sintomática por ano, levando a 70 mil mortes anuais.

Os testes sorológicos utilizados para o diagnóstico da hepatite E utilizam antígenos da ORF2 e ORF3. As proteínas derivadas da ORF2 induzem anticorpos neutralizantes, o que não acontece com os anticorpos derivados da proteína ORF3. Para o diagnóstico sorológico da hepatite aguda E, é necessário detectar anti-VHE da classe IgM no soro. Isso pode ser feito por meio do Elisa, que parece ter boas sensibilidade e especificidade. O anticorpo IgM está presente na fase aguda e permanece por cerca de três a quatro meses. O anti-VHE IgG também surge na fase aguda e continua presente por vários anos no soro em títulos decrescentes. Pode ser utilizado para diagnóstico de doença aguda em forma de titulação progressiva.

Considerações finais

As hepatites virais causadas pelos vírus hepatotrópicos representam a maioria dos casos de hepatite aguda e, portanto, a expressão hepatite viral habitualmente se refere à hepatite causada pelos vírus das hepatites A, B, C, D e E.

Não há um quadro clínico patognomônico de hepatite aguda viral. O diagnóstico depende da interpretação correta dos sintomas, dos achados do exame físico e dos testes laboratoriais, os quais, dentro do contexto clínico apropriado, levam à suspeita de necrose hepatocelular.

A hepatite aguda viral pode se apresentar como infecção sintomática ou assintomática, ictérica ou anictérica, ou ainda, como formas colestáticas.

A hepatite A tem transmissão fecal-oral e por meio do contato pessoa-pessoa; a infecção nunca se torna crônica; o marcador utilizado para o diagnóstico do quadro agudo é anti-VHA-IgM; raramente o quadro pode evoluir para insuficiência hepática fulminante.

A hepatite B tem transmissão vertical (Ásia) e sexual (Ocidente); a infecção pode se tornar crônica em alguns casos; os marcadores utilizados para o diagnóstico do quadro agudo são o AgHBs e o anti-HBc IgM; raramente o quadro pode evoluir para insuficiência hepática fulminante (± 1%).

A hepatite C foi a principal responsável pelos casos de hepatite pós-transfusional; a transmissão pode ocorrer

com uso de materiais perfurocortantes contaminados; não há um marcador específico da fase aguda, podendo-se diagnosticá-la pela positividade do anti-VHC, previamente negativo; pode ser indicada a terapia antiviral com interferon em casos específicos de hepatite aguda C.

A hepatite D é causada por um vírus defectivo, ou seja, que necessita do VHB para infectar e sobreviver no organismo humano. Os casos de hepatite D, no Brasil, são praticamente restritos à região amazônica.

A hepatite E tem transmissão oral-fecal; a infecção nunca se torna crônica; o marcador utilizado para o diagnóstico do quadro agudo é o anti-VHE-IgM; é frequente a evolução para insuficiência hepática fulminante em gestantes.

Referências bibliográficas

1. Universidade de Pernambuco. Núcleo de Pós-Graduação. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Relatório de Pesquisa. Brasil; 2010.
2. Reyes GR, Huang CC, Tam AW, Purdy MA. Molecular organization and replication of hepatitis E virus (HEV). Arch Virol Suppl. 1993;7:15-25.
3. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. Am J Epidemiol. 1985;122:226-33.
4. Villeneuve JP. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. J Clin Virol. 2005;34(Suppl 1)S139-42.
5. Rozen P, Korn RJ, Zimmerman HJ. Computer analysis of liver function tests and their interrelationships in 347 cases of viral hepatitis. Isr J Med Sci. 1970;6:67-79.
6. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Heidemarie H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. Hepatology. 2003;37:60-4.
7. Health aspects of Vietnamese immigration. J Iowa Med Soc. 1975;65(6):229-33.
8. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. Science. 1973;182:1026-8.
9. Totsuka A, Moritsugu Y. Hepatitis A virus proteins. Intervirology. 1999;42:63-8.
10. Dienstag JL, Szmuness W, Stevens CE, Purcell RH. Hepatitis A virus infection: new insights from seroepidemiologic studies. J Infect Dis. 1978;137:328-40.
11. Corey L, Holmes KK. Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men: incidence and mechanism. N Engl J Med. 1980;302:435-8.
12. Mele A, Rastelli MG, Gill ON, di Bisceglie D, Rosmini F, Pardelli G, et al. Recurrent epidemic hepatitis A associated with consumption of raw shellfish, probably controlled through public health measures. Am J Epidemiol. 1989;130(3):540-6.
13. Da Silva LC. Hepatites agudas e crônicas. 3. ed. São Paulo: Sarvier; 2003.
14. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med. 1998;338(5):286-90.
15. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev Bras Epidemiol. 2004;(4):473-87.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br. Acesso em: 14 maio 2014.
17. Vizzotti C, Gonzale J, Gentile A, Rearte A, Ramonet M, Cañero-Velasco MC, et al. Impact of the Single-dose Immunization Strategy Against Hepatitis A in Argentina. The Pediatric Infectious Disease J. 2014;33(1):84-8.
18. Miller RH, Kaneko S, Chung CT, Girones R, Purcell RH. Compact organization of the hepatitis B virus genome. Hepatology. 1989;9:322-7.
19. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. J Gen Virol. 2002;83:2059-73.
20. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. Virology. 1994;198:489-503.
21. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. Nature. 1985;317:489-95.
22. Okamoto H, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Site-directed mutagenesis of hepatitis B surface antigen sequence at codon 160 from arginine to lysine for conversion of subtypic determinant from r to w. Biochem Biophys Res Commun. 1987;148:500-4.
23. Lyra AC, Pinho JR, Mello IM, de M Malta F, Gomes MM, Di Bisceglie AM, et al. Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among patients with acute viral hepatitis. J Clin Gastroenterol. 2005;39:81-2.
24. Sitnik R, Pinho JR, Bertolini DA, Bernardini AP, Da Silva LC, Carrilho FJ. Hepatitis B virus genotypes and precore and core mutants in Brazilian patients. J Clin Microbiol. 2004;42:2455-60.
25. Levine OS, Vlahov D, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis B virus infections among injecting drug users: seroprevalence, risk factors, and viral interactions. Epidemiol Rev. 1994;16:418-36.
26. Szmuness W, Much I, Prince AM, Hoofnagle JH, Cherubin CE, Harley EJ, et al. On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. Ann Intern Med. 1975;83:489-95.
27. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. J Med Virol. 2002;67(1):20-6.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Brasília; 2011.
29. Bertoletti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. Hepatology. 2003;38:4-13.
30. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989;244:359-62.
31. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88(6):2451-5.
32. Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, Richman KH, Tung J, Crawford K, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. Virology. 1991;180(2):842-8.
33. Ishii S, Koziel MJ. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. Clinical Immunol. 2008;128:133-47.
34. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatement-induced viral clearance. Gastroenterol. 2003;125(1):80-8.
35. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. J Hepatol. 2006;45:607-16.
36. Tillmann HL, Manns MP. Mode of hepatitis C virus infection, epidemiology, and chronicity rate in the general population and risk groups. Dig Dis Sci. 1996;41:27S-40S.
37. Abid S, Khan AH. Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients with hepatitis E. Am J Gastroenterol. 2002;97:1544-7.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Brasília; 2013.
39. Silverberg M, Wherrett B, Worden E, Neumann PZ. An evaluation of rest and low-fat diets in the management of acute infectious hepatitis. J Pediatr. 1969;74:260-4.
40. Rizzetto M. Hepatitis delta: the virus and disease. J Hepatol. 1990;11:145-8.
41. Viana S, Paraná R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. Am J Trop Med Hyg. 2005;73(4)808-14.
42. Souto FJ, Fontes CJ, Parana R, Lyra LG. Short report: further evidence for hepatitis E in the Brazilian Amazon. Am J Trop Med Hyg. 1997;57:149-50.
43. Rizzetto M, Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections. Epidemiological and clinical heterogeneity. J Hepatol. 1991;13(Suppl 4):S116-8.
44. Fonseca JC, Souza RA, Brasil LM, Araújo JR, Ferreira LC. Fulminant hepatic failure in children and adolescent in Northern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(1):67-9.
45. Hamid SS, Jafri SM, Khan H, Shah H, Abbas Z, Fields H. Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis? J Hepatol. 1996;25:20-7.
46. Krawczynski K, Aggarwal R, Kamili S. Hepatitis E. Infect Dis Clin North Am. 2000;14:669-87.
47. Lyra AC, Pinho JR, Silva LK, Sousa L, Saraceni CP, Braga EL, et al. HEV, TTV and GBV-C/HGV markers in patients with acute viral hepatitis. Braz J Med Biol Res. 2005;38(5):767-75.
48. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivellio, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut. 1977;18:997-1003.
49. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science. 1990;247(4948):1335-9.
50. Aggarwal R. Hepatitis E: the diagnosis. Nat Rev Gastroenterol Hepat. 2013;16(1):24-33.
51. Aggarwal R. Hepatitis E: historical, contemporary and future perspectives. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(Suppl 1):72-82.
52. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK. Hepatitis E viris: the current scenario. Int J Infect Dis. 2013;17(4):e228-33.
53. Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: natural history and terapy. Semn Liver Dis. 2013;33(1):62-70.
54. Gad YZ, Mousa N, Shams M, Elewa A. Seroprevalence of subclinical HEV infection in a asymptomatic, apparently healthy, pregnant women in Dakahlya Governorate, Egypt. Asian J Transfus Sci. 2011;5(2):136-9.

Hepatites Crônicas 23

Suzane Kioko Ono
Venâncio Avancini Ferreira Alves
Flair José Carrilho

SUMÁRIO

Introdução

Didaticamente, as doenças hepáticas crônicas podem ser divididas em dois grupos: hepatites crônicas e colestases crônicas. Neste capítulo, serão discutidas as hepatites crônicas.

Para a avaliação de um paciente com suspeita de hepatite crônica, deve-se saber quais são as possíveis etiologias da doença, qual é a frequência em nosso meio e como a hepatite crônica pode se apresentar no paciente. O conhecimento do mecanismo de produção da lesão pode ajudar a confirmar os possíveis diagnósticos (viral, autoimune, de reação a drogas).

O conhecimento das bases moleculares e a fisiopatologia das principais etiologias poderão contribuir para o estabelecimento da terapia da doença.

E, finalmente, o conhecimento da história natural poderá contribuir para prever e talvez interferir profilaticamente na evolução da doença, lembrando que a atuação preventiva (vacinação, tratamento da doença em estágio precoce e rastreamento de tumores) pode ser muito eficaz, reduzindo a morbidade e a mortalidade e os custos em termos de saúde pública.

Definição

Classicamente, a hepatite crônica é definida como a persistência de reação inflamatória que se mantém sem melhora pelo prazo mínimo de seis meses. Apesar de envolver um conceito histopatológico, na maioria das vezes o reconhecimento pode ser feito pela análise simultânea de características clínicas e laboratoriais. É o caso das hepatites por vírus, em que há antígenos virais no soro (etiologia) e níveis elevados de aminotransferases (atividade inflamatória), podendo estar associados aos sinais e sintomas clínicos sugestivos de hepatopatia e confirmados pela histologia (grau de atividade inflamatória e grau de fibrose hepática).

Dessa maneira, o diagnóstico final de hepatite crônica deve basear-se em três aspectos: etiologia, grau de ati-

vidade inflamatória e estadiamento da lesão estrutural (fibrose) hepática (Figura 1).

Etiologia

Como mencionado, a caracterização da etiologia da hepatite crônica é importante. Numerosas causas podem ser incluídas na sua definição, mas há franca tendência entre os hepatologistas em restringir o conceito àquela de origem viral, autoimune e às relacionadas à ação de drogas, aceitando-se ainda as de causa incerta (criptogênicas)[1,2]. No Quadro 1, são listadas as causas mais frequentes a serem consideradas no diagnóstico das hepatites crônicas.

No Brasil, na maior parte dos pacientes que apresenta alguma forma de hepatite, com grande destaque para as formas crônicas, predomina a etiologia viral, com cerca de 60% dos casos (Figura 2). Hepatites crônicas mais raras, encaminhadas como referência pela rede pública de saúde, também estão significativamente representadas, como exemplo a hepatite autoimune (HAI), refletindo a própria vocação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) para o atendimento de casos de maior complexidade.

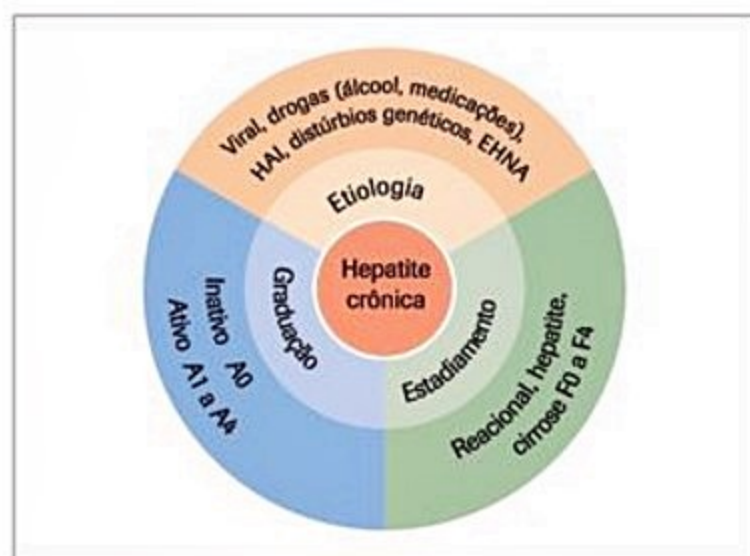



Figura 1. Definição de hepatite crônica. HAI: hepatite autoimune; EHNA: esteato-hepatite não alcoólica.

Quadro 1. Etiologia das hepatites crônicas
Vírus das hepatites B, C e D
Hepatite por drogas ▪ Álcool ▪ Introduzida por medicamento
Hepatite autoimune
Distúrbios genéticos ▪ Doença de Wilson ▪ Hemocromatose ▪ Deficiência de alfa-1-antitripsina ▪ Doença celíaca
Esteato-hepatite não alcoólica

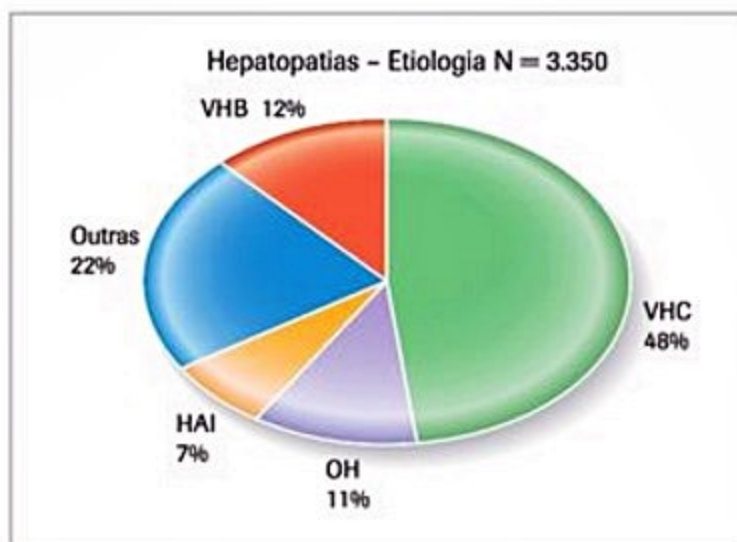



Figura 2. Etiologias mais frequentes das hepatites crônicas nos Ambulatórios de Doenças do Fígado da Disciplina de Gastroenterologia Clínica – HCFMUSP.

Hepatite crônica viral

Os principais vírus hepatotrópicos atualmente conhecidos são os vírus das hepatites A (VHA), B (VHB), C (VHC), delta (VHD) e E (VHE). Entretanto, entre estes vírus, apenas VHB, VHC e VHD são os que mais frequentemente podem apresentar evolução para a cronificação. Embora a hepatite pelo VHE seja geralmente de curso limitado, há relatos recentes de persistência do VHE em imunocomprometidos (receptores de órgãos transplantados)[3].

Entretanto, alguns pacientes apresentam sinais e sintomas de hepatites virais, mas não apresentavam marcador sorológico dos vírus descritos até então, e foram classificados como portadores de hepatites não ABCDE. Por meio do avanço na biologia molecular, novos vírus têm sido descritos, como o da hepatite G (VHG), vírus TT (TTV), vírus SEN (SENV), entre outros. Ainda, outros podem causar hepatite, mas tendo o fígado como sítio primário de infecção. Exemplos incluem os vírus da febre amarela, da dengue, citomegalovírus (CMV), herpes vírus 1 e vírus Epstein-Barr. Além disso, 5 a 20% das hepatites são classificadas como criptogênicas, e aparentemente não podem ser atribuídas a toxicidade, doenças metabólicas ou sistêmicas. Dessa forma, pesquisas estão sendo realizadas para a identificação de novos vírus.

Vírus da hepatite B

O VHB é um vírus DNA, de fita dupla, da família hepadnaviridae. O genoma viral de cerca de 3.200 nucleotídeos apresenta quatro fases de leitura aberta (ORF) S, C, P e X (Figura 3A).

A região S codifica proteínas de superfície do envelope e é composta pelas regiões pré-S1 (grande), pré-S2 (média) e S (pequena). O gene C e região pré-C codificam a proteína *core* e o AgHBc, que é encontrado no tecido hepático e, excepcionalmente, no soro. A região pré-*core* codifica a proteína AgHBe, presente no soro de

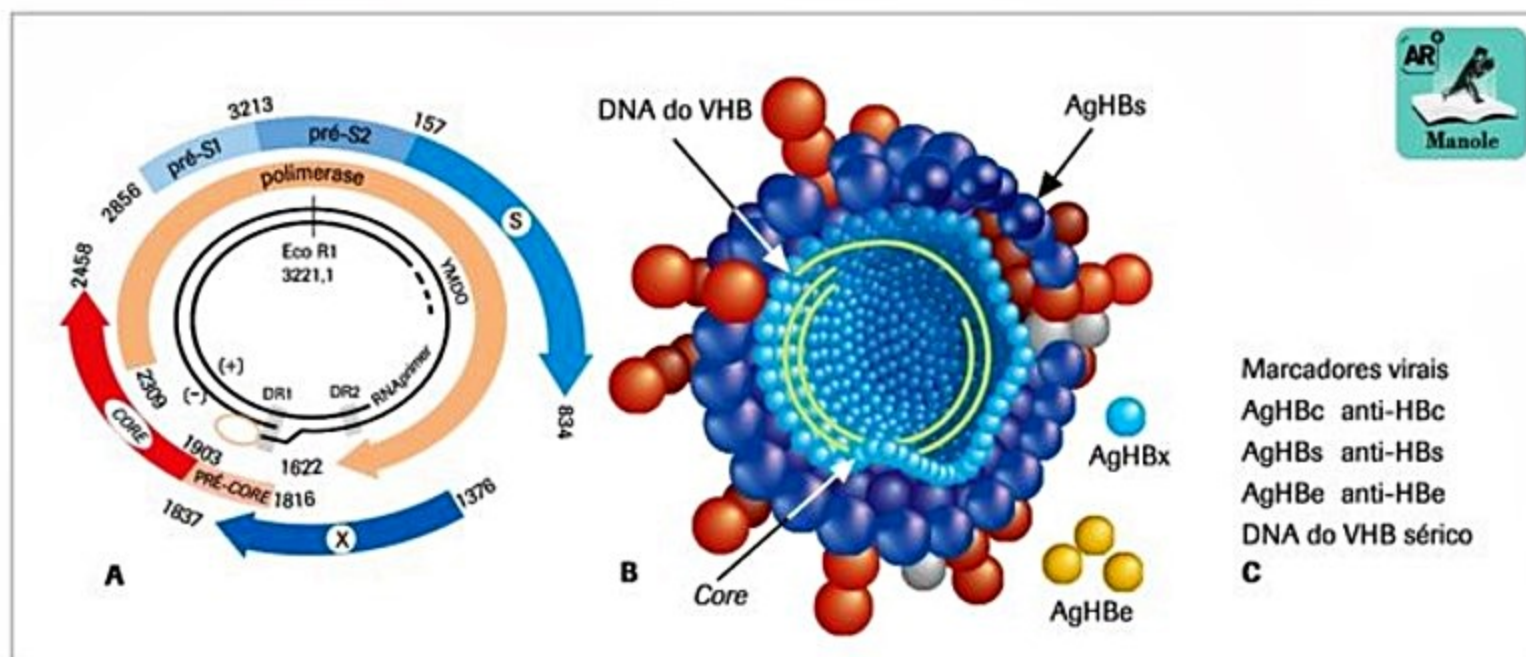



Figura 3. Esquema da estrutura do vírus da hepatite B (VHB). **A:** Esquema de leitura de fase aberta (ORF) dos genes do VHB. Observa-se a sobreposição dos genes, por exemplo, o gene de superfície sobre a polimerase. **B:** Estrutura representativa das proteínas do VHB. **C:** Marcadores sorológicos do VHB, antígenos e anticorpos correspondentes.

pacientes com replicação do VHB (Figura 3B). Em algumas situações, podem ocorrer mutações nessa região (pré-*core*) ou na região promotora do core e o paciente pode apresentar replicação do VHB e sorologia para o AgHBe negativa (Figura 4).

O gene P codifica a polimerase, importante para a replicação do VHB e alvo de antivirais. É funcionalmente dividida em três regiões: proteína terminal, envolvida no processo de formação do capsídeo e síntese de fita negativa; enzima transcriptase reversa, envolvida no processo de transcrição reversa durante a replicação do VHB, e RNase H, que degrada o RNA pré-genômico durante a replicação. O gene X codifica o HBX, que parece estar envolvido nos processos de carcinogênese, pela transativação de promotores celulares e virais.

Figura 4. Regiões do promotor *core*, pré-*core* e *core* (Chan et al., 1999). O RNA mensageiro pré-*core* é traduzido para formar a proteína pré-*core*. No retículo endoplasmático, essa proteína sofre alterações em suas extremidades e então forma-se o AgHBe. Em alguns vírus, ocorre uma mutação no códon 1896, havendo uma mutação de adenina (A) para guanina (G), transformando o aminoácido em códon de terminação (*stop codon*) e truncando a formação da proteína AgHBe. Esses vírus são chamados pré-*core* mutantes.

Genotipagem

Por meio do sequenciamento do DNA do VHB é possível classificá-lo em 10 genótipos, A-J, os quais representam diversidade de pelo menos 8% nas sequências completas[4]. No Brasil, os genótipos mais frequentemente encontrados são os A e D em pacientes caucasianos e B e C em pacientes de origem oriental. Nas populações de origem indígena, há predomínio do genótipo F. No momento, a genotipagem do VHB ainda é apenas um instrumento de pesquisa, e de utilização controversa e cujas as implicações clínicas não estão definidas. Em Taiwan, o genótipo C tem sido associado a pior evolução e o genótipo B ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC). Em contraste, o genótipo B, no Japão e na China está relacionado a melhor prognóstico e raramente associado ao CHC. Na Índia, o genótipo D parece estar associado à doença hepática mais grave e o genótipo A, ao CHC em crianças. Entretanto, na Espanha observou-se maior frequência de seroconversão do AgHBs nos pacientes com genótipo A e morte relacionada a doenças hepáticas nos pacientes com genótipo F. Recentemente, atribuiu-se aos genótipos A e B maior chance de resposta terapêutica quando comparado ao genótipo C[5,6].

Sequenciamento e pesquisa de mutações

Estratégias para controlar a infecção pelo VHB incluem vacinação e utilização de antivirais, ambas exercendo pressões seletivas sobre o vírus, que levam ao aparecimento de vírus mutantes. Mutações nos genes de

superfície e polimerase têm sido descritas após a vacinação e o uso prolongado de análogos de nucleosídeo.

As mutações do gene de superfície têm sido descritas nas seguintes situações: (1) no diagnóstico de infecção pelo VHB em pacientes com AgHBs negativo; (2) recém-natos de mães positivas para AgHBs com falha na vacinação; e (3) falha da imunoprofilaxia em pacientes pós-transplante hepático. O aumento da emergência desses vírus mutantes pode apresentar um problema aos programas de imunização.

As mutações no gene da polimerase têm sido descritas com a utilização dos antivirais lamivudina e famciclovir. A mutação clássica relacionada à resistência à lamivudina é a substituição da metionina por valina ou isoleucina (M204V/I) na sequência YMDD (tirosina, metionina, aspartato, aspartato) no domínio C da enzima transcriptase reversa (RT) do VHB. Além disso, outras mutações têm sido descritas, como a substituição da leucina por metionina (L 180M) no domínio B da RT do VHB[7]. Com a utilização de novos antivirais, outras mutações também foram descritas e possivelmente serão vistas com maior frequência no futuro.

Um pequeno grupo de pacientes não apresenta o AgHBe detectável no soro em razão de uma mutação viral que não afeta a replicação, enfatizando a importância do AgHBe e a detecção do DNA do VHB. Mutantes AgHBe negativo têm sido associados com hepatite fulminante, hepatite crônica B grave e perda do fígado transplantado. As mutações nas regiões pré-*core* e promotora do *core* são as mais frequentes. A mutação précore mais frequente é uma troca de nucleotídeo na posição 1896 (G para A), resultando em um códon de parada (TGG para TGA) no final na região pré-*core*, causando inibição da síntese de AgHBe (Figura 4)[8,9]. Essa mutação é frequentemente associada ao genótipo D e, em menor frequência, aos genótipos B, C e E, e ocorre raramente nos genótipos A, F ou H[10]. As mutações na região promotora do *core* resultam na regulação diminuída do RNA mensageiro pré*core* e, por consequência, na diminuição da produção do AgHBe[9].

Vírus da hepatite C

O VHC contém uma fita única de RNA, de polaridade positiva, com cerca de 9.500 nucleotídeos e pertence à família *Flaviviridae*. Apresenta apenas uma região aberta para leitura, que codifica uma poliproteína de 3 mil aminoácidos que, ao ser clivada por enzimas virais e do hospedeiro, dá origem a proteínas estruturais (*core*, E1 e E2) e não estruturais (p7, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a e NS5b) (Figura 5).

Diversidade genética e genotipagem

O VHC apresenta elevada diversidade genética, que resultou na classificação do vírus em vários genótipos (1 a 7) e subtipos (1a, 1b etc.), que diferem na distribuição geográfica e na rota de transmissão[11]. Além disso, o vírus circula na forma de quasispécies, que correspondem a genomas do VHC semelhantes que diferem entre si por poucos nucleotídeos.

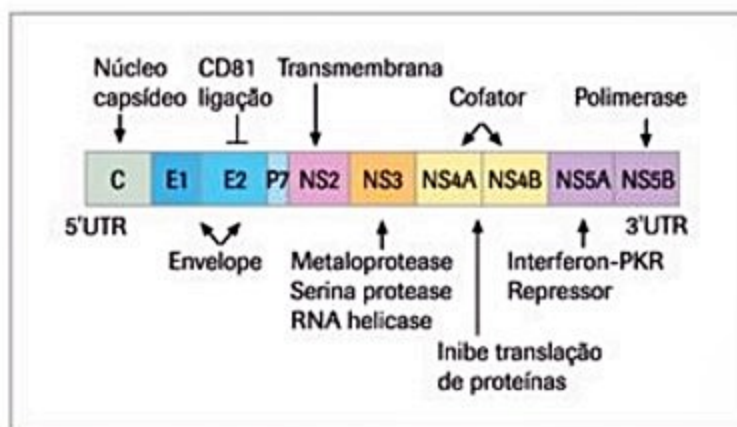



Figura 5. Estrutura molecular do vírus da hepatite C.

A determinação dos genótipos do VHC tem sido útil no estudo da epidemiologia da hepatite C e na avaliação pré-tratamento com antivirais. Os métodos para investigar os genótipos virais são baseados em técnicas sorológicas e de biologia molecular. No Brasil, o genótipo mais prevalente é o tipo 1 (64,9%), seguido de 3 (30,2%) e 2 (4,6%) (Figura 6)[12].

O genótipo do VHC deve ser avaliado antes do tratamento, uma vez que pode determinar sua duração. Pacientes com genótipos 2 e 3 têm excelente chance de apresentar resposta sustentada ao tratamento antiviral com interferon peguilado e ribavirina (70 a 80%) e, na ausência de cirrose hepática, podem requerer apenas 24 semanas de tratamento. Em contraste, pacientes com genótipo 1 apresentam chance de apenas 40 a 45% de obter resposta sustentada e requerem 48 semanas de tratamento. Essa diferença na resposta ao tratamento com interferon parece ser decorrente da presença de uma sequência de aminoácidos na proteína E2 do genótipo 1, mas não nos outros genótipos, que teria grande homologia com uma proteína quinase ribossômica ativada (PKR), que é induzida pelo interferon.

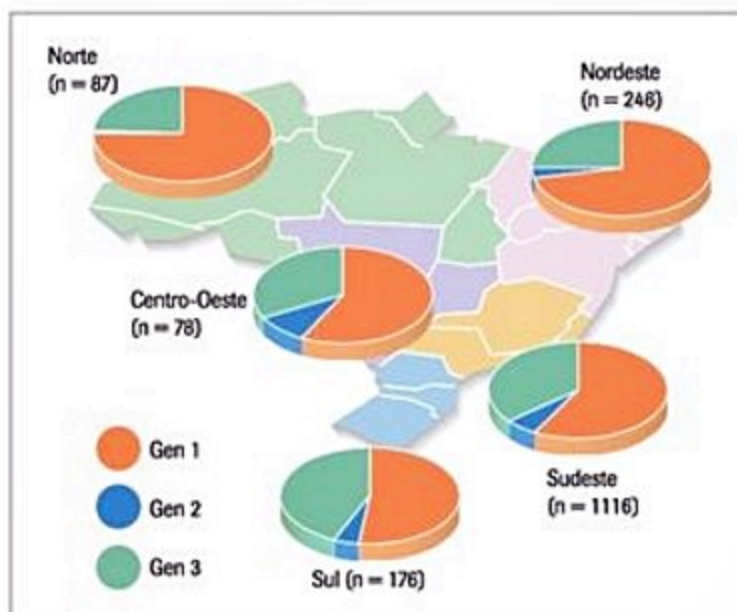



Figura 6. Frequência dos genótipos do vírus da hepatite C por região. Fonte: Campiotto S, 2005[12].

Esta correlação entre genótipo, tipo e tempo de tratamento permanece válida com a introdução de novos antivirais para o tratamento da hepatite crônica C. Por exemplo, há dados de estudos clínicos que mostram que o genótipo 1a parece ser menos suscetível ao tratamento que o genótipo 1b em algumas combinações com os novos antivirais orais.

Dessa forma, de acordo com os guias de tratamento correntes, a determinação do genótipo é necessária previamente para decisão do antiviral e tempo de uso, inclusive para determinar o risco de seleção de variantes resistentes durante o tratamento.

Vírus da hepatite delta

O VHD pode ser considerado um vírus satélite do VHB. As partículas do VHD contêm uma fita de RNA única e negativa, covalentemente fechada e circular, e antígenos delta específicos. O envelope do VHD é composto das três formas do antígeno de superfície do VHB: grande, médio e pequeno, na proporção de 1:5:95[13].

Os antígenos do VHD são fosfoproteínas nucleares que existem em duas formas. A única diferença na sequência entre as duas proteínas é a presença de 19 aminoácidos adicionais na região carboxi-terminal, resultante de uma mutação específica (uridina para citidina) no códon de parada da proteína pequena do VHD. Entretanto, as duas proteínas têm funções distintas. A proteína pequena está associada à replicação do vírus, enquanto a proteína grande inibe a replicação do VHD e é essencial para a montagem do vírus.

O VHD é classificado em três genótipos (I, II e III) baseados na análise da sequência genética. A genotipagem do VHD correlaciona-se com as formas clínicas de infecção. O VHD genótipo I, que é encontrado mundialmente, em geral causa hepatite grave e é mais frequentemente associado à cirrose hepática e ao CHC que o genótipo II. Por outro lado, a infecção aguda com o genótipo III, que é isolado na região norte da América do Sul, ressaltando-se a região Amazônica no Brasil, é associada à hepatite fulminante.

Hepatite induzida por drogas

Álcool

Por se tratar de uma droga lícita, amplamente disponível e de baixo custo, o álcool é sem dúvida uma das substâncias psicoativas mais consumidas pela sociedade e pode ser uma causa frequente de hepatopatias crônicas. Geralmente é necessário o consumo de 40 a 80 g de álcool ao dia para os homens e 20 a 40 g para mulheres desenvolverem lesões hepáticas. Em razão do grau alcoólico variado das bebidas, é importante converter as doses habituais das bebidas em gramas de álcool (Tabela 1).

A doença hepática alcoólica (DHA) pode se apresentar com diferentes tipos de lesões hepáticas, desde esteatose à cirrose. A esteatose caracteriza-se pela deposição de gordura nos hepatócitos. Existem várias causas para esteatose: obesidade, diabetes, deficiência nutritiva, medicamentos e agentes tóxicos, entretanto, a mais frequente é a esteatose álcool-induzida. Esta é a primeira e a mais frequente das lesões hepáticas induzidas pelo etanol, apresentando-se em cerca de 50 a 55% dos alcoolistas. A lesão seguinte mais frequente é a hepatite alcoólica, que se caracteriza pela presença de esteatose macrovesicular e processo inflamatório no parênquima hepático, podendo haver ou não corpúsculos de Mallory, fibrose ou cirrose (Figura 7). A cirrose hepática é a fase da DHA considerada irreversível pela maioria dos autores. O padrão inicial pode ser micronodular, mas na fase avançada pode ser macronodular ou misto.

O diagnóstico da DHA deve se basear em um conjunto de informações, desde a anamnese, em que o co-

Tabela 1. Teor alcoólico de bebidas

Bebida	Porcentagem de álcool (%v/v)
Cerveja	2-5%
Vinho, champanhe	8-12%
Vinho do Porto, vermute	14-22%
Licores	15-40%
Destilados (aguardente, rum, uísque)	35-45%

Fórmula: gramas de etanol/dia $= \frac{\text{xml.[ ]°.0,8}}{100}$

xml: mililitros de bebida; [ ]°: graduação alcoólica.

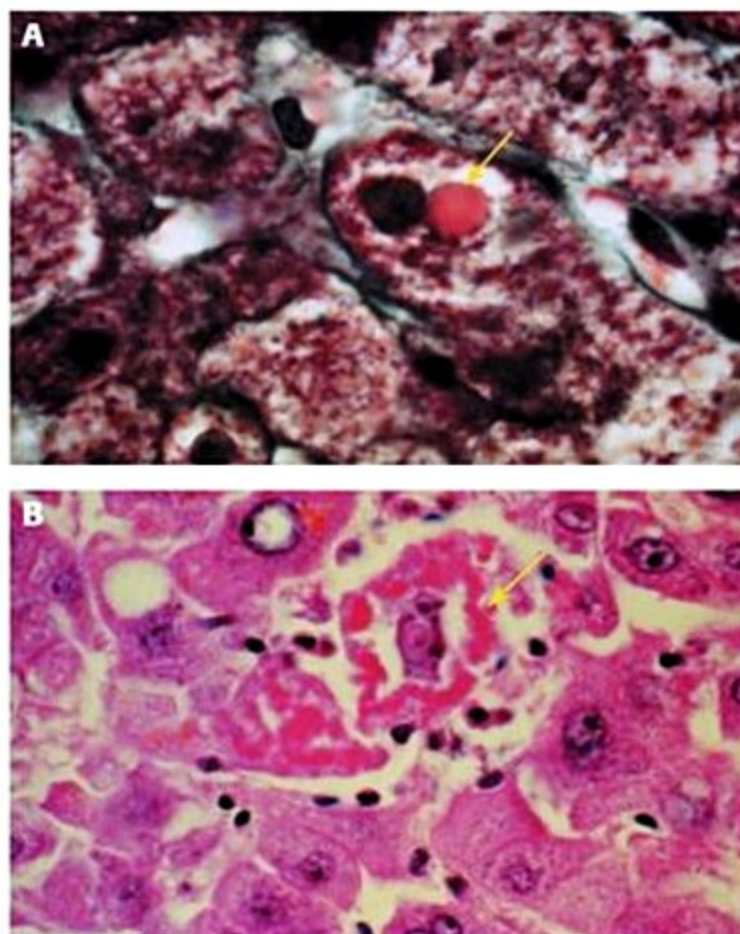



Figura 7. Fotomicroscopia de histologia hepática na hepatite induzida pelo álcool. A: hepatócito apresentando megamitocôndria (seta). B: corpúsculo de Mallory (seta).

nhecimento dos hábitos etílicos é de fundamental importância; exame físico, pelo qual o paciente pode ou não apresentar sinais comumente relacionados ao alcoolismo e/ou doença hepática, como febre, aranhas vasculares, icterícia, ginecomastia, eritema palmar, hepatoesplenomegalia, entre outros; exames bioquímicos, como elevação de aminotransferases e, caracteristicamente, a relação AST/ALT igual ou maior que 1 é muito sugestiva de hepatite ou cirrose alcoólica, e elevação da gGT.

Além dos dados clínicos e laboratoriais, exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia ou ressonância hepática, podem ser úteis tanto para a avaliação de presença de esteatose ou sinais de cirrose hepática quanto para o diagnóstico diferencial com icterícia obstrutiva, por exemplo. A histologia hepática é útil para o diagnóstico em etilistas para a confirmação da hipótese de DHA, determinação do tipo de lesão e a intensidade, diagnóstico de doença hepática coexistente e avaliação terapêutica. Por último, um dado importante para o diagnóstico de DHA é a melhora clínica e laboratorial com a abstinência, entretanto, a ausência dessa melhora não permite excluir a hipótese de DHA.

Outras drogas

A hepatite medicamentosa tem se tornado causa frequente de insuficiência hepática aguda em países ocidentais. O quadro clínico e histológico pode assemelhar-se a qualquer outra causa de hepatopatia. Exceto por acetaminofeno (paracetamol), que induz hepatotoxicidade intrínseca (dose-dependente e predizível), a maioria das hepatites medicamentosas é idiossincrática, isto é, rara, e as reações adversas não predizíveis, em que a dose apresenta pouca ou nenhuma influência. A suscetibilidade individual à hepatotoxicidade idiossincrática é determinada pela combinação de predisposição genética e/ou fator ambiental. O diagnóstico é baseado na (a) exclusão de outras causas; (b) história detalhada de ingestão de medicamentos, incluindo fitoterápicos, drogas ilícitas e hepatotoxinas ambientais; (c) relação temporal entre a exposição e sintomas e sinais de doença hepática; e (d) evidência extrínseca. Quando há suspeita de hepatotoxicidade, a droga potencialmente causadora de lesão deve ser interrompida imediatamente e, nos casos de intoxicação por acetaminofeno, deve-se tratar imediatamente com N-acetilcisteína.

Algumas hepatotoxinas importantes são:

- Drogas registradas: acetaminofeno, amiodarona, antirretrovirais (p. ex., ritonavir), carbamazepina, fenitoína, ácido clavulânico, azatioprina, ciclofosfamida, anestésicos inalatórios, isoniazida, metotrexato, anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e sulfametoxazol.
- Fitoterápicos: kava-kava (*Piper methysticum*), chaparral, germander.
- Drogas ilícitas: anabolizantes esteroidais, cocaína, ecstasy.
- Hepatotoxinas ambientais: aflatoxina, toxina de *Bacillus cereus*, moléculas halogenadas, fósforo, alcaloides, toxinas de cogumelos (*Amanita phalloides*, *Lepiota helveola* e *Gyromitra* sp), vitamina A.

Hepatite autoimune

A HAI é caracterizada por predomínio em mulheres, presença de hipergamaglobulinemia, autoanticorpos circulantes e boa resposta ao tratamento com imunossupressores.

Existem três tipos de HAI, de acordo com o padrão de autoanticorpos circulantes:

- Tipo 1: representa a forma mais comum, com positividade para o anticorpo antinúcleo (AAN) e para o anticorpo antimúsculo liso (AAML), com reatividade presumível para a actina polimerizada (AAA).
- Tipo 2: caracteriza-se pela presença do anticorpo antimicrossoma de fígado e rim tipo 1 (AAMFR-1).
- Tipo 3: caracterizado pela presença de anticorpo antiantígeno hepático solúvel (AAAHS).

Existem ainda síndromes sobrepostas, em que são descritas condições nas quais características clínicas, bioquímicas e sorológicas de HAI coexistem com aquelas de outras doenças autoimunes hepáticas (cirrose biliar primária e colangite esclerosante primária).

Esses distúrbios serão descritos em capítulos específicos neste livro.

Distúrbios genéticos

Doença de Wilson

A doença de Wilson é uma enfermidade metabólica transmitida por herança autossômica recessiva, associada ao acúmulo de cobre no fígado, cérebro, córnea e rins. A idade de expressão clínica da doença é muito variável, embora raramente as primeiras manifestações aconteçam antes dos 5 anos de idade. A apresentação clínica mais comum é doença hepática aguda ou crônica. Os sintomas neurológicos são mais tardios e compõem-se desde alterações discretas do comportamento até psicose franca ou manifestações similares às da doença de Parkinson. Outro sinal clínico importante é o anel de Kayser-Fleischer.

O gene responsável pela doença de Wilson (chamado ATP7B) codifica uma proteína transportadora de cobre localizada na membrana canalicular do hepatócito (Quadro 2). Mutação nesse gene leva a déficit na excreção biliar de cobre, que se acumula no fígado. Após a capacidade do fígado de incorporar cobre à ceruloplasmina ser superada, há extravasamento do metal para o sangue, causando lesão em outros órgãos e aumento da excreção urinária.

O diagnóstico laboratorial da doença de Wilson baseia-se no encontro de níveis baixos de ceruloplasmina sérica e altos níveis de cobre urinário e tecidual. No fígado, a doença pode se manifestar como: (a) hepatite aguda, que deve ser distinguida das formas virais pela hemólise, hiperbilirrubinemia não conjugada e hipouricemia; (b) hepatite fulminante, com anemia hemolítica, insuficiência renal, alterações graves da coagulação sanguínea e morte; (c) hepatite crônica ativa clinicamente indistinguível das associadas a vírus e outras causas; e (d) cirrose, estágio em que se apresentam muitos casos. A evolução para o CHC

Quadro 2. Hepatopatias por distúrbios genéticos

Doença	Gene	Características
Doença de Wilson	ATP7B	Associada ao acúmulo de cobre no fígado, cérebro, córnea e rins
Hemocromatose	HFE	Absorção excessiva de ferro e acúmulo progressivo nos tecidos, principalmente fígado e pâncreas
Deficiência de alfa-1AT	Sistema Pi	Acúmulo de alfa-1AT mutante no retículo endoplasmático de hepatócitos. Alelo normal é o PiMM e PiZZ associa-se com a forma mais grave da doença
Doença celíaca	?	Enteropatia sensível ao glúten

é rara. Na histologia hepática, pode-se encontrar a vacuolização glicogênica periportal (Figura 8).

Uma vez diagnosticada, o tratamento com zinco ou penicilamina é eficaz na estabilização e mesmo regressão das lesões existentes.

Hemocromatose

A hemocromatose caracteriza-se pelo acúmulo progressivo de ferro nos tecidos, especialmente nos órgãos parenquimatosos, como fígado e pâncreas. Se não tratados, os pacientes evoluem tipicamente com cirrose hepática, diabete melito e hiperpigmentação cutânea (diabete bronzeado). O acúmulo de ferro pode ser causado por defeito genético que leva ao excesso de absorção intestinal do metal (hemocromatose primária), ou ser secundário a outras condições – anemias hemolíticas exigindo múltiplas transfusões sanguíneas, atividade eritroide aumentada em razão da hematopoiese ineficiente ou, mais raramente, ao excesso de ingestão de ferro (hemocromatose secundária).

O gene responsável pela hemocromatose primária é o HFE, que codifica uma molécula similar à HLA classe I que regula a absorção do ferro da dieta (Quadro 2). Um gene HFE defeituoso, como o visto na hemocromatose primária, determina a perda desse sistema de regulação, promovendo absorção excessiva de ferro. A mutação mais comum no HFE é a C282Y, substituição de uma cisteína por uma tirosina no aminoácido 282, seguida com frequência pela mutação H63D. Mais recentemente, mutações em outros genes, como o da ferroportina e o do receptor de transferrina 2, também têm sido associados à hemocromatose primária.

O ferro causa lesão direta nos tecidos, tanto por peroxidação lipídica quanto por estímulo à deposição de colágeno. No fígado, a deposição de ferro se faz inicialmente nos hepatócitos periportais, progredindo com o tempo para o restante do parênquima (Figura 9). O pigmento também passa a ser encontrado em células de Kupffer, em histiócitos portais e em células do epitélio biliar. Com o acúmulo progressivo do metal, formam-se septos fibrosos a partir dos espaços-porta, determinando o padrão característico em "folha de azevinho". Esse padrão evolui para fibrose mais difusa e, finalmente, para a cirrose. Como o ferro é uma hepatotoxina direta, não há inflamação.

O tratamento com sangrias faz com que o ferro depositado seja mobilizado, com estabilização e até mesmo regressão da fibrose. Na cirrose já instalada, embora tal procedimento possa levar à diminuição do colágeno depositado, não impede o desenvolvimento do CHC. No pâncreas, há fibrose intersticial difusa com hiperpigmentação em razão do acúmulo de hemossiderina. Na pele, a hiperpigmentação característica deve-se em parte à deposição de hemossiderina e em parte à produção exagerada de melanina.

Por tratar-se de doença genética, é possível a procura de casos de hemocromatose congênita ainda subclíni-

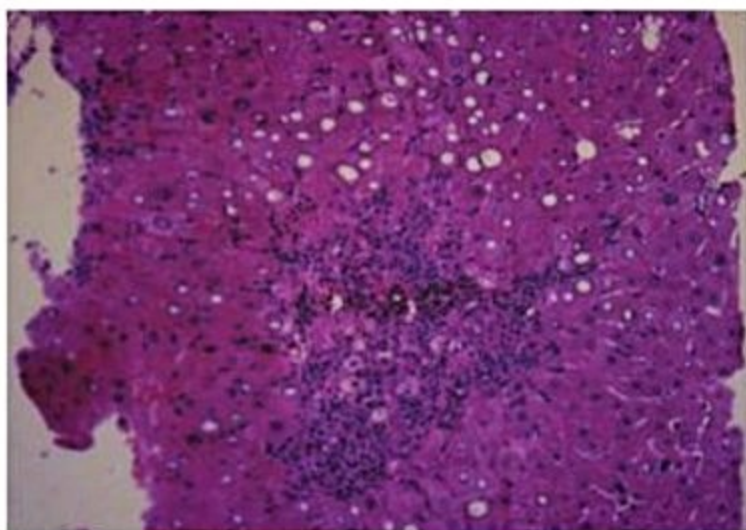



Figura 8. Fotomicroscopia de histologia hepática na doença de Wilson mostrando a vacuolização glicogênica nuclear periportal.

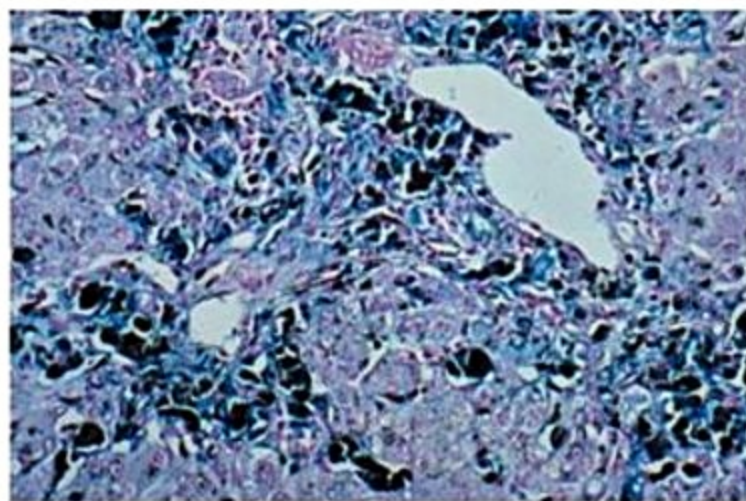



Figura 9. Fotomicroscopia de histologia hepática na hemocromatose. Fragmento hepático corado por Perls mostrando depósito de pigmento de ferro.

cos nas famílias de pacientes com a doença. Nos estágios pré-cirróticos, os pacientes tratados com sangrias regulares têm expectativa de vida normal.

Deficiência de alfa-1-antitripsina

A deficiência de alfa-1-antitripsina (alfa-1AT) é a doença hepática de origem genética mais comum, estando associada a baixos níveis séricos dessa proteína e ao acúmulo de alfa-1AT mutante no retículo endoplasmático de hepatócitos.

A alfa-1AT é uma glicoproteína sintetizada predominantemente nos hepatócitos pela ação de dois alelos codominantes, herdados autossomicamente, cuja função principal é inibir uma série de enzimas proteolíticas liberadas por neutrófilos e macrófagos. As formas mutantes da alfa-1AT têm defeito seletivo na migração da proteína do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi, retida nas células. A doença pode causar alterações hepáticas na infância e enfisema no adulto. O aumento da atividade proteolítica parece ser responsável pela doença pulmonar, enquanto o mecanismo da doença hepática ainda não está esclarecido.

As variantes estruturais de alfa-1AT são classificadas de acordo com o fenótipo do inibidor de proteases (Pi) – mais de 70 diferentes alelos do sistema Pi já foram descritos (Quadro 2). O alelo nativo, com função normal e presente em mais de 90% dos indivíduos, é o PiMM. O fenótipo PiZZ associa-se com a forma mais grave da doença, na qual existem, marcada diminuição de alfa-1AT no plasma, doença hepática e enfisema pulmonar. Mesmo assim, apenas 10 a 20% dos indivíduos com esse fenótipo desenvolvem uma doença hepática.

Clinicamente, podem surgir manifestações de hepatite colestática no período perinatal, que pode confundir-se com atresia de vias biliares extra-hepáticas. Mais tardiamente, pode apresentar-se como doença hepática crônica avançada (cirrose).

A alfa-1AT defeituosa acumula-se nos hepatócitos e aparece histologicamente como glóbulos citoplasmáticos na região periportal (Figura 10). A presença desses glóbulos é mais facilmente demonstrada pela coloração pelo PAS, com diastase, ou pela imuno-histoquímica. Além deles, observam-se inflamação portal com proliferação ductular discreta e fibrose, que eventualmente pode evoluir para cirrose. Nos casos que se apresentam como colestase neonatal, pode haver proliferação ductular acentuada, fibrose e inflamação portal; alguns casos evoluem com ductopenia. Depois da tirosinemia e da hemocromatose, a deficiência de alfa-1AT é a doença metabólica com maior risco para CHC, que aparece em 2 a 3% dos adultos com fenótipo PiZZ.

Doença celíaca

É uma enteropatia sensível ao glúten e fatores genéticos, imunológicos e ambientais têm sido implicados. O aumento de enzimas hepáticas pode ser encontrado em até 40% dos pacientes portadores de doença celíaca não tratados e que normalizam após a instituição de dieta livre de glúten. Foram descritos casos de doença hepática grave que melhoraram após a introdução da dieta. Dessa forma, a possível presença de doença celíaca deve ser considerada em pacientes com doenças hepáticas sem etiologias ainda definidas.

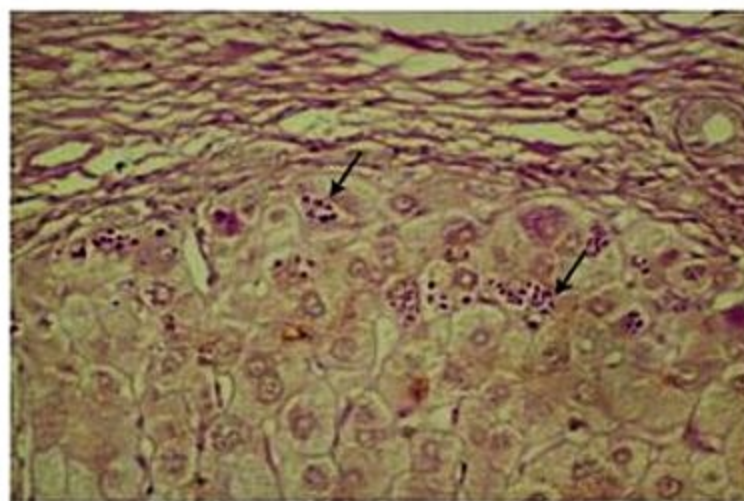



Figura 10. Fotomicroscopia de histologia hepática na deficiência de alfa-1-antitripsina. As setas indicam glóbulos hialinos em hepatócitos perisseptais.

Doença hepática gordurosa não alcoólica

Representada por desordens caracterizadas predominantemente por esteatose hepática macrovesicular que ocorre mesmo na ausência do consumo de álcool, considerado lesivo para o fígado. A morbimortalidade relacionada a essa entidade tem sido reconhecida cada vez mais frequentemente. A probabilidade de um paciente apresentar a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é diretamente proporcional ao peso e, desta forma, em razão do aumento da prevalência da obesidade nos Estados Unidos, tem sido considerada um problema de saúde pública.

Esse diagnóstico deve ser considerado em todos os pacientes que apresentarem os fatores de risco para a doença, que incluem obesidade, diabetes, hipertrigliceridemia, perda excessiva de peso (especialmente naqueles que eram obesos previamente) e síndromes associadas à resistência insulínica (p. ex., diabete lipoatrófica). Também deve ser considerada no diagnóstico diferencial em indivíduos que recebem drogas associadas à DHGNA. Finalmente, também deve ser considerada em todos aqueles que apresentam elevação de alanina aminotransferase (ALT) persistente e sem outra causa conhecida para tal. Para mais detalhes, ver capítulo específico neste livro.

Epidemiologia e transmissão

Prevalência da hepatite B

A prevalência global da infecção crônica pelo VHB variava amplamente, desde regiões de alta prevalência (> 8% na África, na Ásia, no Pacífico Ocidental e no Norte do Brasil), média (2 a 7% no leste e sudeste da Europa e

Nordeste do Brasil) e baixa prevalência (< 2% na Europa ocidental, América do Norte e Austrália, Sul e Sudeste do Brasil). Com as mudanças demográficas e programas de expansão da vacinação, alterou-se o padrão da epidemiologia da infecção e atualmente, são consideradas áreas de alta prevalência apenas a região da África Subsaariana, Leste Asiático e, em menor extensão, a Oceania e a região andina da América Latina. A maioria das regiões de alta e média renda mostra áreas mistas de baixa a intermediária-alta prevalência do AgHBs. Apenas poucas regiões (América Latina tropical e central, América do Norte e oeste da Europa) demonstraram prevalência abaixo de 2% de positividade do AgHBs em todos os grupos etários[14].

Nos países latino-americanos, a prevalência dos marcadores sorológicos do VHB é muito variável. A prevalência do AgHBs em doadores de sangue pode variar de 0,2% em Porto Rico a 2,8% na Venezuela, enquanto a prevalência do anti-HBc pode ir de 5,3% no Chile a 81,1% na República Dominicana[15,16].

No Brasil, a prevalência desses marcadores depende da região geográfica analisada (Figura 11). A prevalência é maior nos estados do Norte e Nordeste quando comparado aos estados do Sul e Sudeste. A prevalência do AgHBs em doadores de sangue pode variar de 0,3 a 1,3% em São Paulo a 2,8 a 10,3% no Amazonas[15,16]. Entretanto, recentemente, um estudo populacional de prevalência dos marcadores dos vírus das hepatites nas capitais brasileiras das regiões Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal demonstrou baixa prevalência (< 2%) do AgHBs na população adulta estudada[17].

Transmissão da hepatite B

A forma de transmissão da infecção pelo VHB tem grande influência na história natural da doença. As vias de transmissão predominantes variam de acordo com a endemicidade da infecção pelo VHB. Em áreas de alta prevalência, a principal via de transmissão é a perinatal (vertical) e por contatos intradomicilares, ao passo que, em áreas de baixa prevalência, o contato sexual com pessoas de alto risco é a via predominante (horizontal). É importante lembrar que, em áreas de baixa prevalência, existem grupos de indivíduos que migraram de áreas de alta prevalência (p. ex., Ásia), e a forma de transmissão do VHB predominante nesse grupo é semelhante à forma de transmissão da área de origem (vertical)[18]. Esse fato é importante principalmente para considerar o rastreamento familiar do VHB (Figura 12).

Prevalência da hepatite C

Embora o desenvolvimento técnico para detectar o VHC no soro tenha diminuído substancialmente o risco de adquirir o vírus pela hemotransfusão, pelo menos 3 a

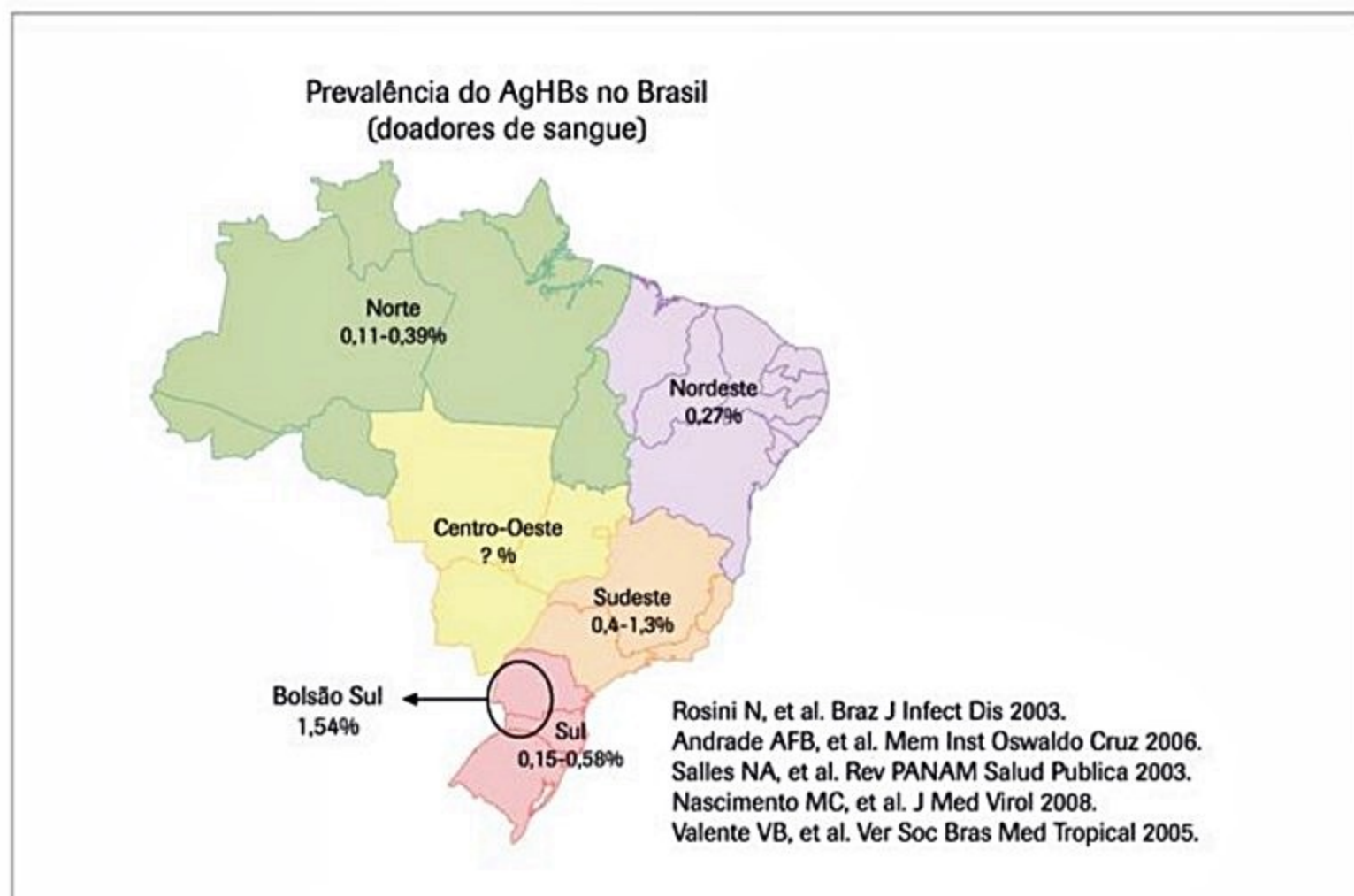



Figura 11. Frequência do AgHBs em doadores de sangue no Brasil.

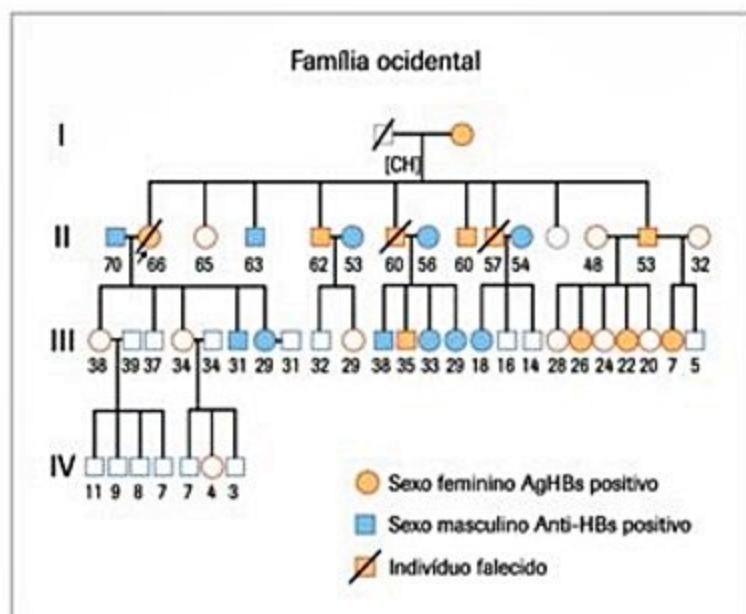



Figura 12. Heredograma de família de portadores do VHB. Caso índice indicado pela seta. Após o rastreamento familiar, identificados outros 10 portadores do VHB.

4 milhões são infectados a cada ano e estima-se que 2% da população possa estar infectada.

A prevalência varia amplamente no mundo. Em um amplo estudo, envolvendo 21.241 participantes de um inquérito nacional de saúde e nutrição nos Estados Unidos, detectou-se a prevalência de 1,8% de positividade para o VHC[19].

A prevalência do anti-VHC em doadores de sangue na América Latina varia de 0,2 a 0,5%, no Chile, a 1,7 a 3,4%, no Nordeste do Brasil. No Brasil, a prevalência do anti-VHC em doadores de sangue varia de 0,8 a 2,8% no Sudeste, a 1,7 a 3,4% no Nordeste[15]. Em média, estima-se que a frequência seja de 1,23% (Figura 13).

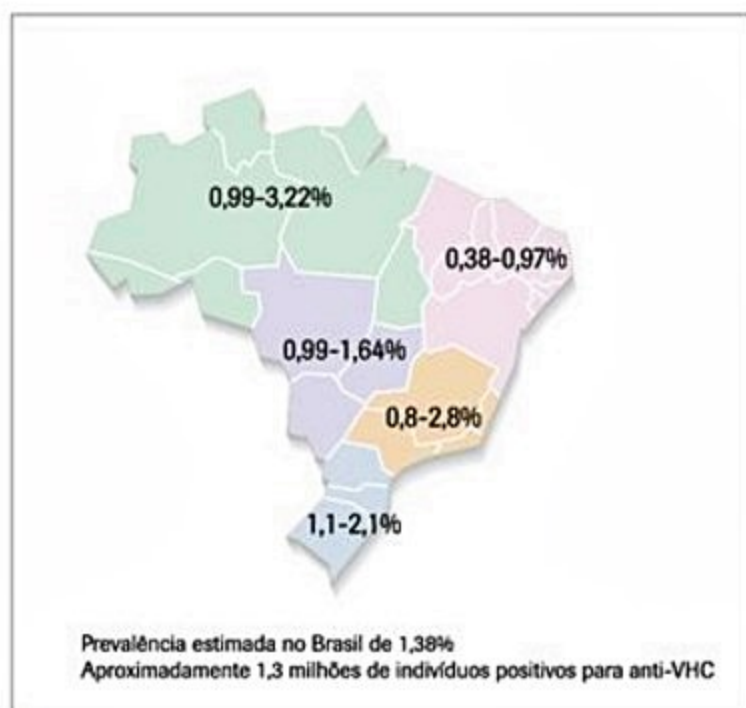



Figura 13. Prevalência da hepatite C no Brasil. Frequência do anti-VHC na população brasileira, estudo cross-seccional[15,20].

Transmissão da hepatite C

Entre os diversos fatores de risco para a infecção pelo VHC estão transfusão de sangue antes de 1992, uso de drogas intravenosas, uso de cocaína intranasal, cirurgia, promiscuidade sexual, tatuagem, exposição a produtos derivados de sangue e hemodiálise. Entretanto, em alguns casos, nenhum fator de risco pode ser identificado. Com relação à transmissão sexual, ainda é um fator controverso, e diferentes estudos sugerem que a transmissão sexual pode ocorrer, embora transmissão entre cônjuges por outras vias não possa ser descartada. Pessoas com parceiros monógamos de longo prazo apresentam risco menor (0 a 0,6% ao ano) do que pessoas com múltiplos parceiros (0,4 a 1,8% ao ano). Entretanto, deve-se observar que essas diferenças podem refletir comportamentos ou exposições diferentes a fontes que não sejam sexuais, como uso de drogas ou uso de lâminas ou escovas de dente em comum. Embora a história natural da transmissão do VHC da mãe para o filho não esteja bem definida, até o momento a amamentação parece não oferecer risco maior, conquanto que não haja fissuras e sangramento no seio[21]. No Brasil, um inquérito recente detectou que, entre os mecanismos de transmissão do VHC, 40% dos pacientes apresentaram história prévia de hemotransfusão e 11% eram usuários de drogas (Figura 14).

Prevalência da hepatite D

Estima-se que existam aproximadamente 17 milhões de pessoas infectadas pelo VHD entre os 350 milhões de portadores crônicos do VHB no mundo.

No Brasil, o VHD concentra-se na Amazônia Ocidental, que apresenta uma das maiores incidências desse agente no mundo. O VHD é responsável por surtos epidêmicos íctero-hemorrágicos e também pela alta prevalência de hepatopatias crônicas e hepatocarcinoma entre portadores. Acredita-se que a Amazônia ofereça condições ambientais, sociais e culturais e aspectos genéticos da população que contribuam para a circulação viral do VHD.

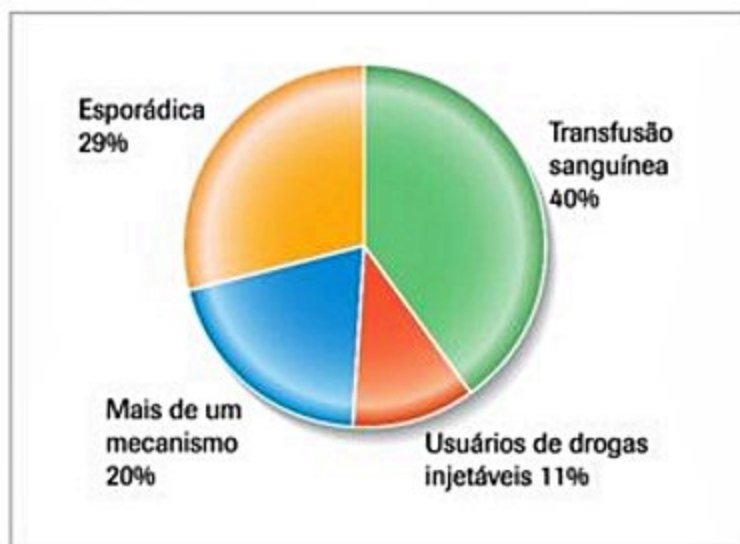



Figura 14. Formas de transmissão do VHC. Ambulatórios de Doenças do Fígado, Serviço de Gastroenterologia do HCFMUSP.

Em estudo recente no estado do Acre, a prevalência de antidelta foi de 1,3%. Nas regiões Sudeste, Nordeste e na Amazônia Oriental, a infecção está ausente.

Transmissão da hepatite D

A infecção é adquirida por via parenteral, e provavelmente pelo contato pessoal em áreas de alta endemicidade. A infecção frequentemente resulta em doença hepática grave que progride para cirrose em 70% dos pacientes.

Fisiopatologia e história natural

Hepatite B

A história natural da hepatite B depende principalmente das respostas do hospedeiro em eliminar os hepatócitos infectados pelo VHB e este capítulo procura revisar os diversos aspectos da história natural da doença, que pode ser dividida em três fases: tolerância, clareamento e integração do DNA do VHB e tolerância.

Fase de tolerância

Esta fase geralmente ocorre na infância ou no adulto jovem, quando o VHB replica extensivamente no hospedeiro. É caracterizada pela alta viremia e níveis séricos do DNA do VHB, limitada reatividade imunológica ao VHB e expressão do AgHBe. As lesões hepáticas são leves nesta fase e geralmente assintomáticas, com aminotransferases normais. Dessa forma, observam-se que os jovens que são portadores geralmente não procuram tratamento médico, portanto, o VHB continua a ser transmitido pela comunidade. Nesta fase, não há indicação de tratamento antiviral segundo os guias de tratamentos correntes.

Fase de clareamento/atividade

Após a fase de tolerância, a proporção de indivíduos com doença hepática ativa aumenta entre os mais velhos, quando sintomas de hepatite se desenvolvem durante os períodos de exacerbações agudas.

A fase de clareamento ocorre tipicamente durante a terceira década de vida. Os mecanismos envolvidos nesta fase não estão claros, mas parece haver "perda" da tolerância imunológica, levando a episódios de exacerbações agudas, durante as quais o portador pode apresentar sinais e sintomas indistinguíveis da hepatite B aguda. Ocorre resposta imune mediada por células e os hepatócitos infectados pelo VHB são eliminados do hospedeiro. A replicação do VHB continua nesta fase, mas a carga viral é mais baixa do que na fase de tolerância. Os níveis séricos do AgHBe declinam com o tempo e o anticorpo contra o AgHBe (anti-HBe) aumenta (soroconversão). O portador do AgHBs geralmente procura auxílio médico nesta fase, em virtude dos sintomas debilitantes e particularmente se um membro da família tiver morrido em razão de uma doença hepática relacionada ao VHB. Os efeitos psicológicos são aspectos que devem ser considerados no aconselhamento aos portadores do AgHBs. Nos portadores crônicos do VHB, pode ocorrer clareamento espontâneo da viremia com eliminação do AgHBs, dependente da idade, ocorrendo à taxa de 2,5% ao ano.

Em alguns pacientes, a atividade de doença pode persistir, ocorrendo na forma de hepatite crônica AgHBe positivo ou AgHBe negativo (variantes com mutações na região pré-*core* ou na região promotora basal do *core*) e se um tratamento efetivo estiver disponível, nesta fase de atividade persistente, seria provavelmente boa para tratar, antes que lesões irreversíveis estivessem instaladas.

Fase de integração do DNA do VHB e fase de tolerância

Na terceira fase, muito embora os hepatócitos infectados pelo VHB tenham sido eliminados, o DNA do VHB pode integrar-se ao genoma do hospedeiro e desenvolver tolerância imunológica. A replicação ativa do VHB cessa nos hepatócitos, mas as células hepáticas contendo o DNA do VHB integrado continuam a expressar o AgHBs. O anti-HBe é detectado no soro. Aproximadamente 40% dos portadores do VHB sem lesões hepáticas graves prévias podem desenvolver cirrose à frequência de aproximadamente 2% ao ano. O aparecimento da cirrose é insidioso e muitas vezes assintomático até muitas décadas (de 40 a 60 anos) após a infecção. A presença de cirrose e inflamação necroinflamatória persistente aumenta o risco de morte significativamente. Um grupo expressivo poderá desenvolver o CHC. A infecção crônica pelo VHB é a causa mais frequente de CHC no mundo. A velocidade de progressão da hepatite crônica para o CHC varia de 0,2 a 0,7% ao ano e da cirrose compensada de 0,2 a 8% ao ano. A cirrose e o CHC causam morbidade e mortalidade importantes e são refratários aos tratamentos correntes.

Após o clareamento do AgHBs, segue a fase em que o DNA do VHB pode ser detectado no fígado em baixos níveis, mas geralmente indetectável no soro, enquanto os anticorpos anti-HBc, com ou sem anti-HBs, podem ser positivos. Imunossupressão pode levar à reativação do VHB nesta fase. A perda do AgHBs logo no início da doença é associada a bom prognóstico, com risco reduzido de cirrose, descompensação e CHC. Se a cirrose se desenvolver antes do período de clareamento do AgHBs, o risco de CHC persiste e, portanto, o rastreamento do tumor deve ser realizado.

Exacerbações da hepatite B

Elevações intermitentes das aminotransferases maior do que 10 vezes o limite superior normal (LSN) ou duas vezes o valor basal (exacerbações agudas) podem ocorrer espontaneamente. Além disso, outras situações foram descritas, levando a exacerbações da hepatite B como: imunossupressão (quimioterapia, pós-transplantes, após suspensão de corticosteroide), durante terapia antiviral (interferon, nucleosídeos), presença de mutações (na região pré-*core*, *core promoter*, polimerase), na coinfecção com VHA, VHC, VHD e vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Hepatite C

Em aproximadamente 70% dos pacientes, a doença é leve e progride em várias décadas, ao passo que nos, 30% restantes, pode progredir rapidamente.

Os mecanismos responsáveis pela persistência do VHC e pelo seu curso clínico variável são desconhecidos, mas cogita-se que se deva a uma interação complexa entre a alta diversidade viral e a imunidade do hospedeiro. Estudos prospectivos têm tentado identificar fatores clínicos, sorológicos ou virológicos que identifiquem a pior progressão da doença.

A resolução da hepatite C aguda geralmente é associada com a detecção de anticorpos neutralizantes, em alta frequência de células T específicas para o VHC com produção de citocinas Th1. Em contraste, quando a infecção cronifica, a resposta celular T no sangue periférico geralmente não é detectada na fase aguda e há a produção de citocinas Th2. Dessa forma, diferenças na qualidade e na intensidade de resposta celular T nos estágios iniciais da infecção podem influenciar a evolução de hepatite C, mas as causas primárias desses comportamentos não estão definidas.

Na hepatite C crônica, a progressão para a fibrose é o que determina o prognóstico da doença e, desta forma, a necessidade e urgência de tratamento. A fibrogênese é um processo dinâmico, mediado pela atividade necroinflamatória e pela ativação das células estreladas. A velocidade da progressão da fibrose parece variar entre os pacientes e os principais fatores associados com a progressão para a fibrose parecem ser a idade na qual foi adquirida a infecção, sexo masculino e consumo excessivo de álcool. A carga viral e o genótipo parecem não influenciar significativamente a progressão para a fibrose. Também parecem contribuir para a progressão da fibrose a imunossupressão, a esteatose, a obesidade e o diabete. Níveis de ALT elevados são associados a maior risco de progressão da fibrose, e a piora desta parece ser incomum em pacientes com níveis de aminotransferases normais. A biópsia hepática é um dos métodos mais precisos para o estadiamento da fibrose e grau de atividade necroinflamatória. No momento, o acompanhamento histológico a cada 3 a 5 anos parece ser o método mais adequado para avaliar a progressão da fibrose.

A infecção pelo VHC também é um importante fator de risco para o desenvolvimento do CHC (Figura 15). Geralmente, o CHC se desenvolve somente após duas ou mais décadas de infecção pelo VHC e o risco está aumentado nos pacientes portadores de cirrose ou fibrose avançada. Tem sido uma das complicações frequentes nos países orientais, mas já se observa uma tendência no aumento da frequência nos países ocidentais.

Figura 15. Tomografia computadorizada mostrando lesão nodular característica de carcinoma hepatocelular. A: fase sem contraste. B: lesão hiperdensa na fase arterial (seta). C: lesão hipodensa na fase portal (seta). D: lesão na fase de equilíbrio (seta).

Hepatite D

A hepatite aguda pelo VHD é frequentemente grave, com frequência de fatalidade de aproximadamente 5%. A hepatite crônica pelo VHD evolui para cirrose em dois terços dos pacientes, e em idade mais precoce na infecção pelo VHB isoladamente. A lesão causada pelo VHD é provavelmente o efeito citopático direto do vírus, ao contrário do VHB, cuja lesão é mediada imunologicamente. Na histologia hepática, pode-se encontrar a célula em mórula (Figura 16).

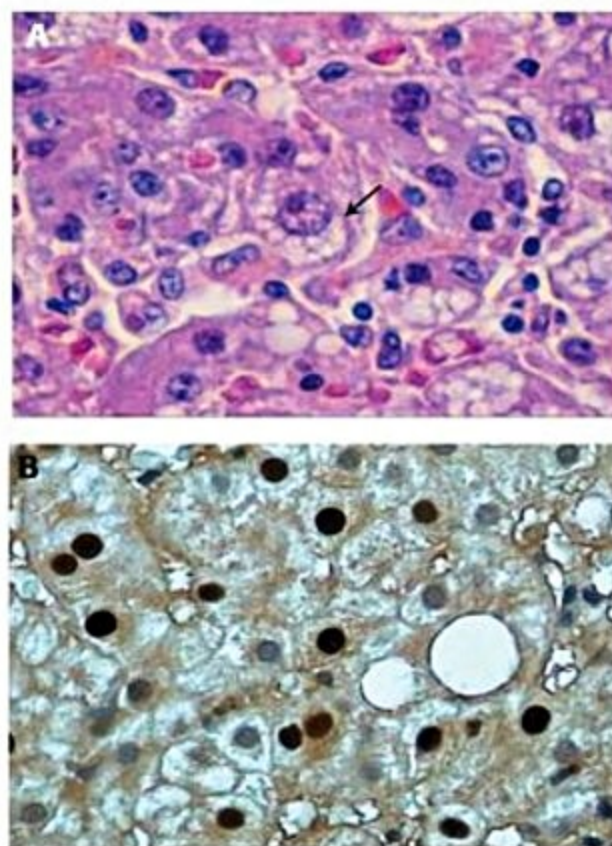



Figura 16. Fotomicroscopia de histologia hepática na hepatite crônica delta. A: célula em mórula (seta). B: detecção imuno-histoquímica do antígeno delta no núcleo de hepatócitos.

Análises dos genótipos do VHD têm sugerido que as variações nas apresentações clínicas podem estar associadas com fatores genéticos virais. Pesquisadores têm proposto que as diferenças clínicas na infecção pelo VHD genótipo II podem ser explicadas pela variação genética na parte funcional do genoma do VHD entre as subclasses IIb e IIb-M. Os pacientes com o genótipo IIb-M apresentaram maior progressão para hepatite crônica e cirrose.

Patologia

A classificação histopatológica das hepatites crônicas surgiu da necessidade de se oferecer informações mais objetivas, reprodutíveis e com correlação com os aspectos clinicoterapêuticos. Para tal, impõe-se analisar separadamente: (1) aspectos ligados ao estadiamento, significando distúrbios arquiteturais (quanto da arquitetura lobular foi destruída); e (2) alterações de natureza necroinflamatória, oferecendo uma graduação da atividade das lesões, que devem ser subcompartimentalizadas em portais, periportais e parenquimatosas ou lobulares. Apesar da grande variação entre os atuais sistemas de escores, entre nós a graduação dessas variáveis é padronizada de 0 a 4, tanto para o estadiamento (Figura 17) quanto para a avaliação da atividade necroinflamatória.

O diagnóstico histológico de hepatite crônica é reservado aos quadros de acometimento difuso do fígado por infiltrado inflamatório portal predominantemente linfocitário, associado à quantidade variável de histiócitos e plasmócitos; quando presentes, os polimorfonucleares estão em número reduzido. O infiltrado pode ficar restrito ao interstício portal e estar acompanhado de neoformação conjuntiva, podendo também permear o epitélio biliar. Um bom indicador de atividade e possível progressão do dano hepático é a "hepatite de interface", morte por apoptose de hepatócitos da placa limitante lobular mediada por linfócitos T CD8+, também conhecida por necrose em saca-bocados. As lesões parenquimatosas são habitualmente menos exuberantes que as das hepatites agudas. São variadas as combinações de tumefação e retração acidofílica/apoptose de hepatócitos e necrose focal, sendo bem menos frequentes as hepatites crônicas com necrose confluente e raros os casos com necrose submaciça ou maciça. Siderose hepatocitária ou nas células de Kupffer é frequente, mas colestase é rara. Os hepatócitos sobreviventes exibem graus variados de regeneração, formando

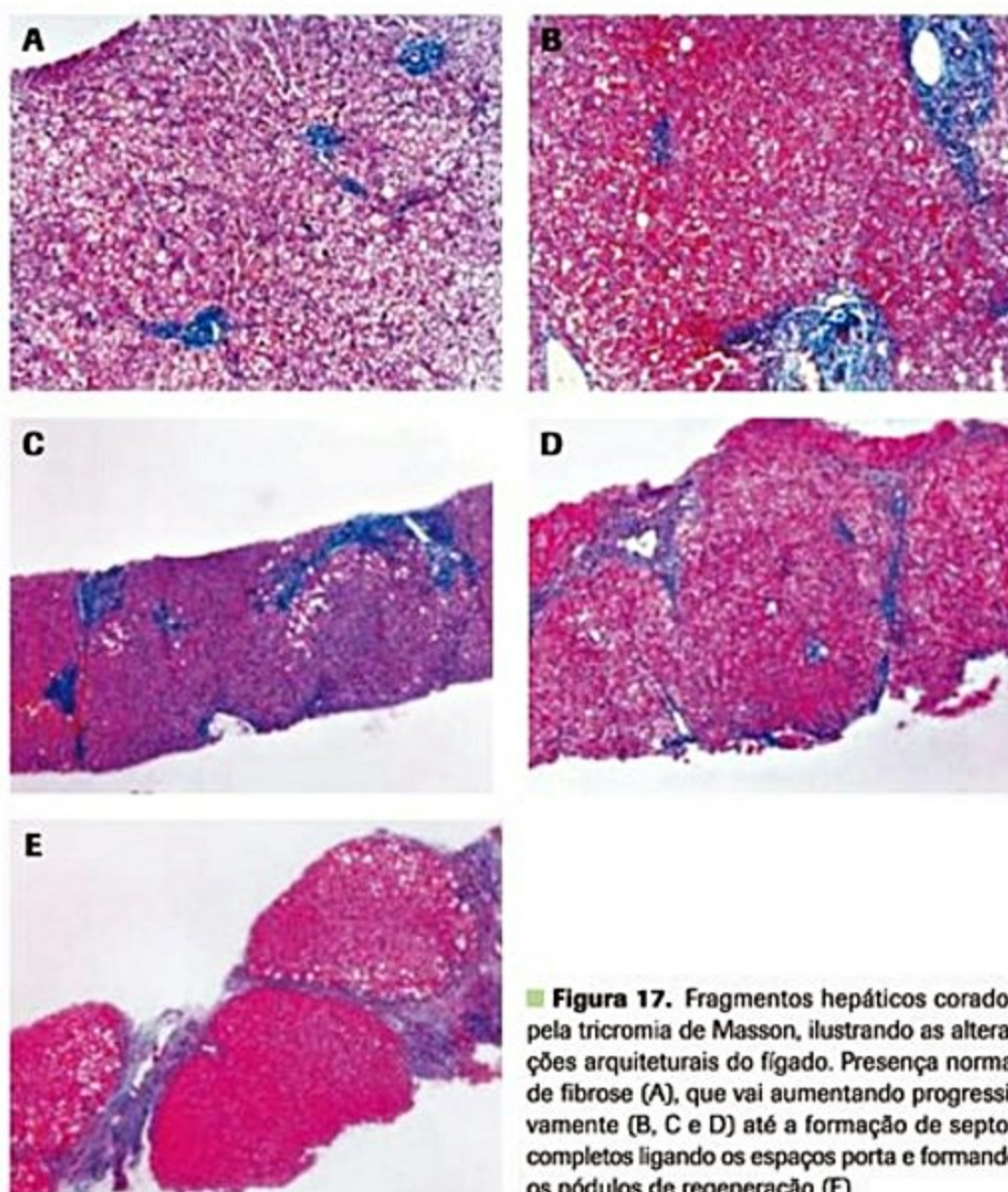



Figura 17. Fragmentos hepáticos corados pela tricromia de Masson, ilustrando as alterações arquiteturais do fígado. Presença normal de fibrose (A), que vai aumentando progressivamente (B, C e D) até a formação de septos completos ligando os espaços porta e formando os nódulos de regeneração (E).

trabéculas espessas. No parênquima lesado, encontram-se linfócitos e histiócitos. Em vários casos, podem formar-se cordões linfocitários ao longo dos sinusoides, mesmo em áreas com menor lesão hepatocelular.

Aspectos clínicos e diagnósticos

A hepatite crônica geralmente é assintomática até o aparecimento de sintomas e sinais de doença hepática avançada. Muitos pacientes descobrem a hepatite por meio de sorologias positivas ou elevações de aminotransferases ao realizar uma doação de sangue, durante realização de exames de sangue de rotina ou na investigação de outras doenças. Quando questionados, a astenia é um dos sintomas mais relatados. Outras manifestações incluem artralgias, anorexia, dor vaga e persistente em hipocôndrio direito. Icterícia, aparecimento de hematomas e sangramento fácil, edemas e ascite indicam desenvolvimento de doença hepática avançada.

Os exames laboratoriais podem estar pouco alterados, com flutuações das aminotransferases séricas, especificamente ALT. A bilirrubina é frequentemente normal ou discretamente elevada, assim como a fosfatase alcalina e o gGT. Nessas ocasiões, o exame histopatológico pode ajudar no diagnóstico, no estadiamento da doença e na indicação de tratamento. Exames como a dosagem de bilirrubinas, de albumina e tempo de protrombina (INR) podem ajudar a avaliar a função hepática. Ainda, é frequente pacientes serem encaminhados para avaliação de doenças hepáticas por apresentarem plaquetopenia, leucopenia ou anemia, por estarem já na fase de cirrose com hipertensão portal e hiperesplenismo.

Exames radiológicos podem ajudar a avaliar o parênquima (Figura 18), o tamanho do baço, o sistema portal e a existência de lesões focais hepáticas. A endoscopia digestiva alta também pode contribuir para o diagnóstico de cirrose, se houver indícios de sinais sugestivos de hipertensão portal, como varizes de esôfago ou gastropatia hipertensiva.

Hepatite B

Em razão das diferentes formas de apresentação da hepatite viral pelo VHB, é importante conhecer as recentes definições relacionadas a essa infecção[22].

A hepatite crônica B é a doença necroinflamatória do fígado causada por infecção persistente pelo VHB. Para fins de tratamento, a hepatite crônica ativa pode ser classificada em: (a) hepatite crônica B AgHBe positivo; e (b) hepatite crônica B AgHBe negativo.

Critérios diagnósticos: AgHBs positivo por mais de seis meses, elevações persistentes de aminotransferases e histologia compatível com hepatite crônica. Com relação à viremia, em pacientes com hepatite crônica AgHBe negativos considera-se DNA do VHB maior que 2.000 UI/mL. Para pacientes AgHBe positivos: 2.000 UI/mL (pacientes caucasianos) ou 20.000 UI/mL (pacientes orientais)[22].

Ainda, na histologia, podem ser encontrados alguns marcadores que indiquem a infecção pelo VHB, como o hepatócito em vidro fosco, e a detecção por imuno-histoquímica do AgHBs e do AgHBc (Figura 19).

No Quadro 3, estão descritos os principais estados em que um paciente infectado pelo VHB pode se encontrar.

Hepatite C

A maioria dos pacientes com hepatite pelo VHC é assintomática. Referem que descobriram ser portadores ao realizar doação de sangue, exames de rotina ou exames por outras causas. A infecção se torna crônica em aproximadamente 80% dos casos. Embora os estudos para determinar a história natural da hepatite C sejam controversos, relata-se que pelo menos 20% dos pacientes cronicamente infectados desenvolvem cirrose em 20 anos.

Na hepatite aguda, o RNA do VHC pode ser detectado no soro em quase todos os pacientes em uma a duas semanas após a exposição. Os níveis de RNA do VHC aumentam rapidamente nas primeiras semanas e, depois mais lentamente, atingem níveis entre 10^5 a 10^7 UI/mL

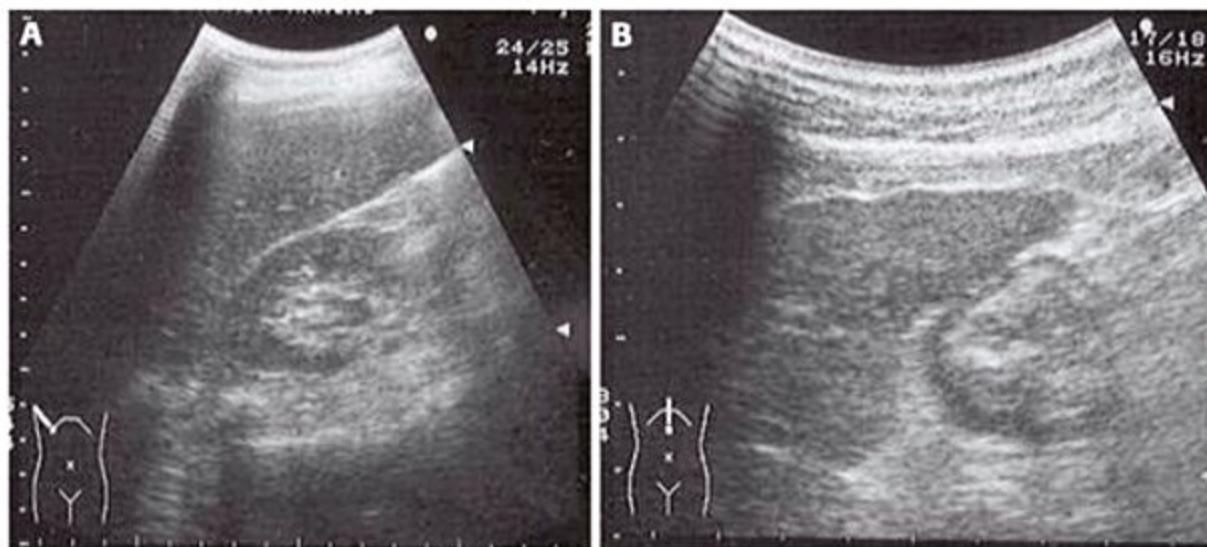



Figura 18. Ultrassonografia de fígado. A: fígado normal, com ecotextura homogênea e superfície lisa. Contraste fígado-rim com mesma ecogenicidade. B: fígado cirrótico, mostrando superfície irregular, ecotextura grosseira e borda romba.

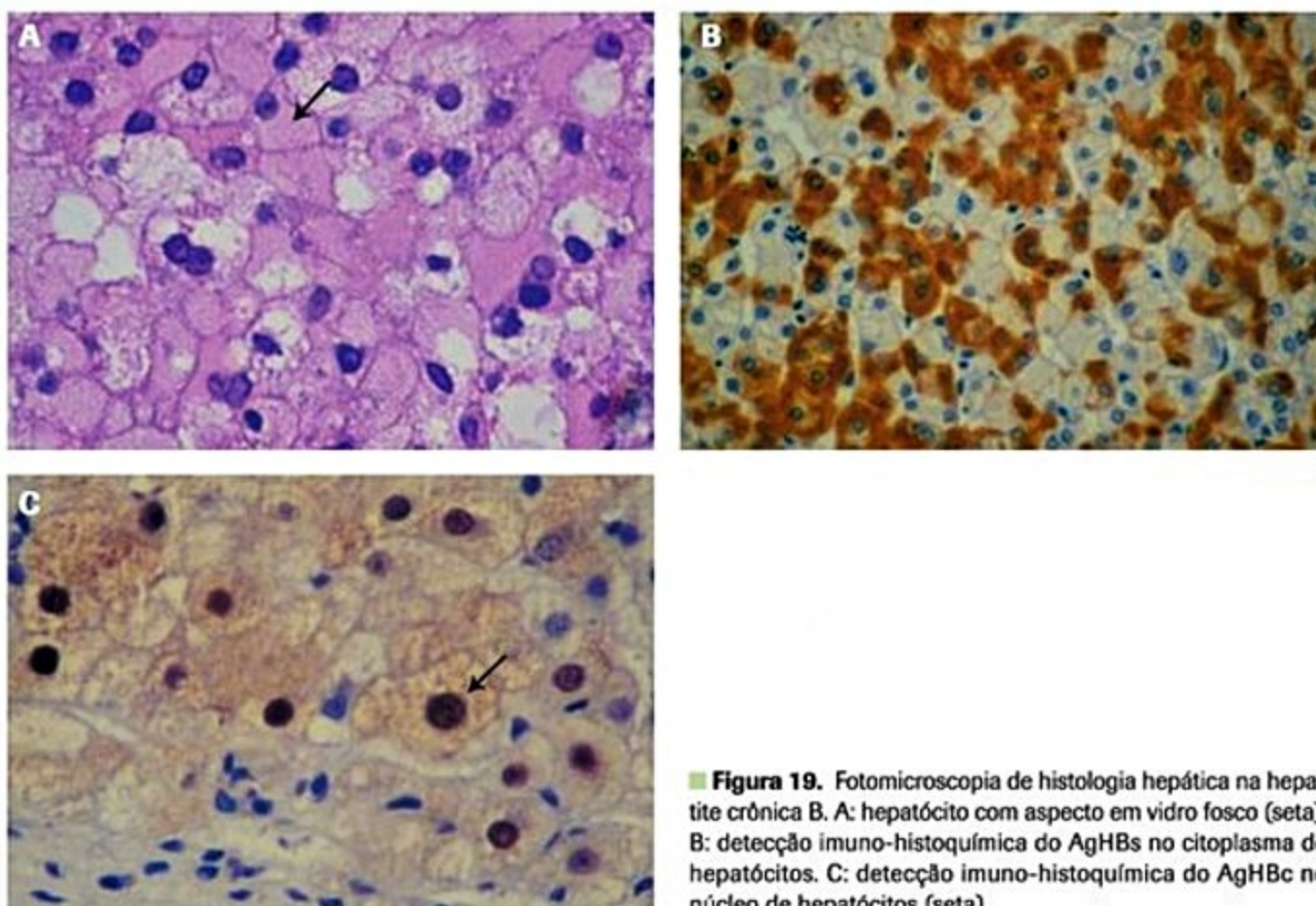



Figura 19. Fotomicroscopia de histologia hepática na hepatite crônica B. A: hepatócito com aspecto em vidro fosco (seta). B: detecção imuno-histoquímica do AgHBs no citoplasma de hepatócitos. C: detecção imuno-histoquímica do AgHBc no núcleo de hepatócitos (seta).

Quadro 3. Formas de apresentação da hepatite crônica B

Estado	Características
Fase de tolerância	Ocorre na infância ou no adulto jovem. Critérios diagnósticos: AgHBs positivo por mais de 6 meses, AgHBe positivo, DNA do VHB maior que 20.000 UI/mL (geralmente 10^9–10^{12} UI/mL), transaminases normais e ausência de atividade necroinflamatória do fígado
Hepatite crônica B em atividade	É a doença necroinflamatória do fígado causada por infecção persistente pelo VHB. Pode ser classificada em: a) hepatite crônica B AgHBe positivo e b) hepatite crônica B AgHBe negativo. Critérios diagnósticos: AgHBs positivo por mais de 6 meses, DNA do VHB maior que 20.000 UI/mL (AgHBe positivo) ou 2.000 UI/mL (AgHBe negativo), elevações persistentes de transaminases (pelo menos 12 semanas) e histologia compatível com hepatite crônica
Portador crônico do AgHBs inativo	Infecção persistente pelo VHB sem doença necroinflamatória significativa. Critérios diagnósticos: AgHBs positivo por mais de 6 meses, AgHBe negativo/anti-HBe positivo, DNA do VHB menor que 2.000 UI/mL, transaminases persistentemente normais e ausência de atividade necroinflamatória na histologia hepática
Hepatite B resolvida	Infecção pelo VHB seguida de ausência de evidência sorológica, bioquímica ou histológica de doença ativa pelo VHB
Exacerbação aguda (*flare*)	Elevações intermitentes das aminotransferases maiores que 10 vezes o limite superior normal (LSN) ou duas vezes o valor basal
Reativação	Reaparecimento da atividade necroinflamatória do fígado em paciente reconhecidamente portador crônico do AgHBs inativo ou hepatite B resolvida
Clareamento do AgHBe	Desaparecimento do AgHBe em paciente previamente AgHBe positivo
Seroconversão do AgHBe	Desaparecimento do AgHBe e detecção do anti-HBe em paciente previamente AgHBe positivo e anti-HBe negativo, associado à diminuição do DNA do VHB sérico (menor que 2.000 UI/mL)
Reversão do AgHBe	Reaparecimento do AgHBe em paciente previamente AgHBe negativo, anti-HBe positivo

pouco antes da elevação das aminotransferases séricas e sintomas. O nível de ALT indicativo de lesão hepática e necrose inicia-se 2 a 8 semanas depois da exposição e pode chegar a 10 vezes o limite superior normal. Aproximadamente um terço dos pacientes desenvolve sintomas clínicos e icterícia. Na hepatite C aguda autolimitada, os sintomas duram algumas semanas e melhoram com a queda da ALT e os níveis de RNA do VHC. A hepatite aguda pode ser grave, mas raramente é fulminante. Os anticorpos contra o VHC detectados por métodos imunoenzimáticos aparecem junto ou logo após os sintomas; dessa forma, 30% dos pacientes podem ser negativos na época dos sintomas. Geralmente todos os pacientes desenvolvem o anti-VHC, embora os títulos possam ser baixos ou até mesmo indetectáveis em pacientes imunodeprimidos. Em estudos de seguimento prolongado, alguns pacientes que se recuperam da hepatite C perdem a reatividade para o anti-VHC e ficam sem cicatriz sorológica.

A hepatite crônica C é caracterizada pela persistência do RNA do VHC por pelo menos seis meses após a infecção. A frequência de cronicidade varia de 75 a 85%. A fase inicial da doença é semelhante à da hepatite aguda, o RNA do VHC surge no soro uma a duas semanas e aumenta a titulação. A elevação da ALT se inicia em poucas semanas e os sintomas, se ocorrerem, se iniciam com a elevação da ALT. Pacientes que desenvolvem infecção crônica parecem ter menos sintomas e icterícia que aqueles com hepatite aguda em resolução. O anti-VHC aparece com os sintomas ou logo depois. Tipicamente, os anti-VHC atingem níveis mais elevados e parecem persistir durante a infecção crônica.

Durante a evolução de hepatite aguda para crônica, os níveis de ALT e RNA do VHC podem flutuar e pelo menos um quarto dos pacientes pode apresentar inclusive períodos de RNA do VHC indetectáveis e ALT normal. Dessa forma, apenas uma medida com ALT normal e RNA do VHC negativo na fase de convalescença da fase aguda da hepatite C não indica resolução da doença, recomendando-se seguimento regular nos 6º e 12º meses para confirmação da resolução.

Uma vez estabelecida a infecção crônica, os níveis do RNA séricos tendem a estabilizar e a resolução espontânea após 6 ou 12 meses de infecção é infrequente. Assim sendo, uma vez documentada a infecção crônica do VHC tornam-se desnecessários testes repetidos para detecção do RNA do VHC, a menos que o tratamento seja considerado.

A maioria dos pacientes apresenta poucos sintomas, se apresentarem. O sintoma mais comum costuma ser astenia, que é tipicamente intermitente. Os níveis de ALT são contínua ou intermitentemente elevados, e a elevação correlaciona-se à baixa atividade da doença e em um terço dos casos a ALT pode estar normal. A histologia hepática na infecção crônica pelo VHC mostra infiltração mononuclear no parênquima e áreas portais, necrose hepatocitária focal e graus variados de fibrose. Quase todos os pacientes apresentam algum grau de atividade necroinflamatória, mas a gravidade da doença e a quantidade de lesão estrutural (fibrose) podem variar consideravelmente. Dessa forma, a biópsia hepática tem papel importante no estadiamento da atividade inflamatória e no grau de fibrose na hepatite crônica C (Figura 20).

As complicações de longo prazo da infecção pelo VHC incluem evolução para cirrose, insuficiência hepática e CHC, que pode se desenvolver em um grupo de pacientes depois de muitos anos ou décadas de infecção.

Coinfecção com o VHB

Estudos indicam que o VHC suprime a replicação do VHB e a hepatite C se torna a doença dominante. Alguns estudos relatam a possibilidade de que a associação dos vírus possa levar a uma doença mais grave.

Coinfecção com o HIV

A coinfecção do HIV com VHB e VHC é comum, pois compartilham as mesmas vias de transmissão. A melhora da sobrevida dos pacientes portadores do HIV tem aumentado a morbidade e mortalidade em razão da hepatites crônicas virais. Aproximadamente 30% dos pacientes positivos para o HIV têm hepatite C e a doença hepática parece progredir mais rapidamente nesses pacientes coinfectados.

Manifestações extra-hepáticas

A infecção crônica pelo VHC tem sido associada a muitas manifestações extra-hepáticas, incluindo crioglo-

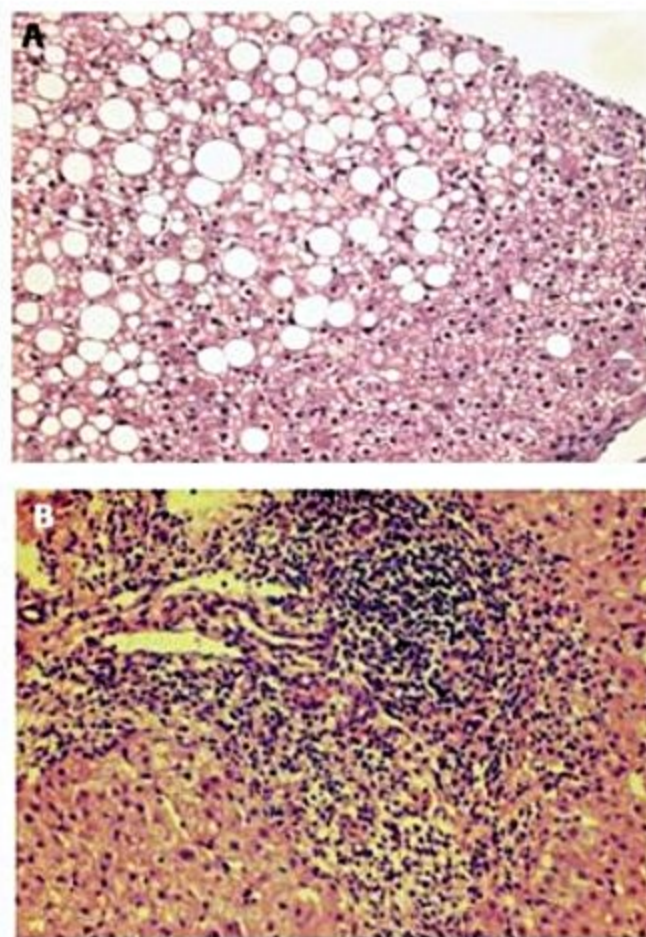



Figura 20. Fotomicroscopia de histologia hepática na hepatite crônica C. A: presença de esteatose hepática. B: folículo linfoide sugestivo de lesão pelo VHC.

bulinemia mista essencial, porfiria cutânea tarda, glomerulonefrite membranoproliferativa, tireoidite autoimune, síndrome de Sjögren e diabete melito. Essas manifestações autoimunes podem ser decorrentes da reação direta entre antígenos virais e anticorpos produzidos pelo hospedeiro, levando à formação de imunocomplexos e sua precipitação.

Hepatite D

Todos os pacientes apresentam o AgHBs positivo, entretanto, os marcadores de replicação do VHB ativo (AgHBe e DNA do VHB) estão ausentes. O diagnóstico é realizado pela detecção de anticorpos anti-VHD em um paciente positivo para o AgHBs e confirmado pela detecção do RNA do VHD no soro ou tecido hepático.

Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite viral é baseado nos achados sorológicos e na detecção do RNA ou DNA do vírus pelas diversas técnicas de biologia molecular.

Os testes para o diagnóstico da hepatite B incluem os sorológicos (Figura 3C e Quadro 4) e marcadores moleculares (Quadro 3):

- Anti-HBc (anticorpo *anticore* do VHB). Detecta a formação de anticorpo contra a proteína *core* do VHB. O teste pode apresentar três formas diferentes: formas IgG, IgM e total (IgG e IgM). Um teste de antiHBc total positivo pode indicar infecção presente ou pregressa. A positividade para o anti-HBc IgM geralmente indica hepatite aguda, entretanto pode estar positivo também nas reativações associadas à imunossupressão ou a exacerbações da hepatite crônica.
- AgHBs (antígeno de superfície do VHB). Testes de imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência (CMIA) detectam quantitativamente a proteína que forma a capa externa do VHB. Sua positividade indica a presença de hepatite aguda ou crônica. O desaparecimento do soro indica clareamento viral.
- AgHBe e anti-HBe (antígeno "e" e anticorpo anti-e do VHB). O antígeno "e" é a parte estrutural da proteína *core* e pode ser detectado por um teste de Elisa. A presença indica replicação ativa e pode ser encontrado tanto na hepatite aguda quanto na hepatite crônica replicativa. Nos pacientes com hepatite aguda resolvida ou na hepatite crônica inativa, o AgHBe desaparece e o anti-HBe se torna positivo. Em alguns pacientes, uma mutação na região pré-*core* ou na região promotora do *core* basal do VHB impede a formação do antígeno e, desta forma, esses pacientes podem apresentar a doença na forma replicativa com o AgHBe negativo. A replicação do VHB nesses casos é detectada por métodos moleculares (PCR, p. ex.).
- Anti-HBs (anticorpo antissuperfície do VHB). O teste detecta a formação de anticorpo contra a proteína de superfície do VHB. Este anticorpo neutralizante indica infecção pregressa ou também pode estar presente em pessoas que foram imunizadas com vacinas para o VHB. Habitualmente, valores acima de 10 UI/mL conferem proteção contra a infecção.
- PCR (reação em cadeia da polimerase) em tempo real. É uma técnica de biologia molecular que amplifica um fragmento do DNA do VHB. É um dos testes mais sensíveis e essenciais para o diagnóstico. Determina a carga viral do VHB e auxilia no seguimento e decisão de início de tratamento da hepatite crônica B. Os níveis do DNA devem ser expressos em UI/mL. Valores expressos em cópias por mL podem ser convertidos dividindo por cinco.

Testes para o diagnóstico da hepatite C incluem os sorológicos e marcadores moleculares:

- O teste de rastreamento para o VHC é um teste Elisa que detecta a presença de anticorpos em duas regiões do genoma do VHC. O teste é altamente sensível, mas não tão específico. Habitualmente um teste positivo pode ser confirmado com um teste de RIA recombinante (Riba), que constitui a exposição do soro do paciente a uma fita de nitrocelulose impregnada com bandas de antígenos do VHC. O Riba não é tão sensível quanto ao Elisa e, assim, não deve ser utilizado como teste de rastreamento.
- Determinação do RNA do VHC, que pode ser detectado por técnicas de biologia molecular, como o PCR em tempo real. Se os anticorpos anti-VHC forem detectados, a pesquisa do RNA do VHC deve ser realizada por método sensível.
- Quantificação e genotipagem do VHC. Devem ser realizados para os pacientes que têm indicação de tratamento antiviral. A quantificação deve ser realizada por método sensível e seus níveis devem ser expressos em UI/mL. A genotipagem também deve ser realizada previamente à decisão do tipo e da duração de tratamento antiviral.

Quadro 4. Interpretação dos testes sorológicos para VHB

Anti-HBc t	Anti-HBc IgM	Anti-HBs	AgHBs	Interpretação
Negativo	Negativo	Positivo	Negativo	Imune - Vacina
Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Imune - Infecção
Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	Infecção crônica
Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Infecção aguda*
Positivo	Positivo	Positivo	Neg./Pos.	Em resolução

* Obs.: crônica em exacerbação em alguns casos.

Para o diagnóstico da hepatite delta, os principais marcadores são o anti-VHD IgG e IgM, pesquisados por método de Elisa e que possam indicar infecção pregressa ou infecção ativa, respectivamente. Teste de amplificação do RNA do VHD também pode ser realizado. Pelo fato de o VHD ocorrer somente em coexistência com o VHB, é importante realizar os testes sorológicos para o VHB.

Tratamento

Hepatite B

Até recentemente, o único tratamento aprovado era o interferon-alfa, porém apresenta os inconvenientes de diversos efeitos colaterais, administração parenteral, alto custo e baixa eficácia. Como o VHB replica por transcrição reversa, o uso de inibidores da enzima transcriptase reversa tornou-se uma ótima opção de tratamento. A lamivudina é um inibidor da enzima transcriptase reversa e foi recentemente aprovada em vários países para o tratamento da hepatite crônica B. Porém, apesar do potente efeito antiviral da lamivudina, após a interrupção da administração por período curto da droga, ocorre a recorrência da viremia. Portanto, o desenvolvimento de novas drogas antivirais para o tratamento da hepatite crônica B persiste como um objetivo e, desta forma, novos agentes antivirais estão em fase de estudos clínicos, como emtricitabina, clevudina, entre outros.

Entre os novos antivirais, foram aprovados o adefovir, na dose de 10 mg ao dia para o tratamento da hepatite crônica B, o entecavir, na dose de 0,5 a 1 mg ao dia, o tenofovir, na dose de 300 mg ao dia, e a telbivudina, na dose de 600 mg ao dia (Quadro 5).

Os objetivos principais do tratamento são reduzir a progressão da lesão hepática e erradicar o VHB. Além disso, considerando que a positividade do AgHBe foi associada a risco aumentado para o desenvolvimento do CHC, a seroconversão do sistema "e" é um dos objetivos principais nos pacientes com hepatite crônica AgHBe positivos[24].

Quadro 5. Antivirais aprovados para o tratamento da hepatite crônica B

Antiviral	Características
IFN	Imunomodulador Aprovado em 1992
IFN peguilado	Imunomodulador Aprovado em 2005
Lamivudina	Análogo nucleosídico citosina Aprovado em dezembro de 1998
Adefovir dipivoxil	Análogo nucleotídico adenosina Aprovado em setembro de 2002
Entecavir	Análogo nucleosídico guanosina Aprovado em março de 2005
Telbivudina	Análogo nucleosídico timidina Aprovado em dezembro de 2006
Tenofovir	Análogo nucleotídeo adenosina Aprovado em 2008

O principal obstáculo na utilização de inibidores da enzima transcriptase reversa é o desenvolvimento de resistência antiviral, descrito para o HIV e também para o VHB. Dessa forma, provavelmente novas estratégias de tratamento (como terapia combinada) serão necessárias para melhorar a resposta ao tratamento da hepatite crônica B[25,26].

Em virtude das constantes atualizações sobre o tratamento da hepatite crônica B, os antivirais e as estratégias de tratamento podem ser encontrados nos guias de tratamentos das sociedades internacionais de hepatologia e, no Brasil, seguem-se as portarias ministeriais que regem a distribuição dos medicamentos antivirais.

Interferon-alfa

O IFN é uma proteína sintetizada naturalmente em resposta a infecções virais, a estímulos sintéticos e biológicos. Existem dois tipos de interferon: I e II. O interferon do tipo I é induzido por infecções virais e incluem o alfa (derivado de monócitos e linfócitos B), o beta (derivado de fibroblastos) e o ômega (derivado de trofoblastos). O tipo II, gama (derivado de linfócitos T), é induzido por estimulação mitogênica ou antigênica de linfócitos T e células NK. O IFN-alfa pode ser subdividido em 2a, 2b e linfoblastoide. O interferon-alfa foi aprovado para o tratamento da hepatite B crônica em 1992 e o interferon peguilado, em 2005.

O índice de seroconversão do AgHBe varia entre 30 e 40%. Resultados de uma metanálise de 16 estudos clínicos randomizados e controlados mostraram que 32% dos pacientes tratados com interferon alfa seroconverteram o sistema "e". O clareamento do AgHBs ocorreu em 7,8% dos pacientes tratados contra apenas 1,8% dos controles[27].

É frequente a normalização das aminotransferases, bem como a redução ou mesmo o desaparecimento da atividade inflamatória no fígado. Alguns fatores têm sido relacionados à maior resposta ao tratamento: nível sérico das aminotransferases maior que duas vezes o LSN, o DNA do VHB baixo, a alta atividade necroinflamatória na biópsia hepática, a infecção adquirida na idade adulta, a ausência de doenças concomitantes, a curta duração da hepatite, o sexo feminino e a heterossexualidade.

Embora bem tolerado, o IFN apresenta diversos efeitos colaterais, como: síndrome influenza-*like*, destacando-se febre, calafrios, cefaleia e mialgia, adinamia, anorexia, perda de peso, queda de cabelos, neutropenia, plaquetopenia e manifestações psíquicas, como ansiedade, depressão, irritabilidade e, raramente, tentativas de suicídio. Todos esses efeitos cessam após a suspensão do medicamento. Embora o interferon apresente muitos efeitos colaterais, Lin et al.[28] sugerem que a terapia seja benéfica com efeitos de longo prazo, como maior resposta sustentada, menor incidência de CHC e maior sobrevida. Entretanto, em razão da possibilidade de exacerbação da hepatite e piora da função hepática, tem-se recomendado evitar o uso em pacientes cirróticos.

Lamivudina

A lamivudina é um nucleosídeo análogo e a primeira terapia oral para hepatite crônica B a ser aprovada. Vários estudos têm demonstrado que a lamivudina é bem tolerada e suprime a replicação do VHB, com redução média do DNA do VHB de 98%, na dose de 100 mg. Ocorre normalização da ALT em 72% dos pacientes e melhora da histologia hepática em 67% dos pacientes tratados[29]. Entretanto, somente 16% desses pacientes seroconvertem o sistema AgHBe (negativação do AgHBe e desenvolvimento do anticorpo anti-HBe). Um trabalho recente sugere que níveis de ALT acima de duas vezes o nível superior normal indicaria maior chance de seroconversão[30].

Estudos anteriores têm demonstrado que o uso por períodos curtos não é suficiente para erradicar o VHB. Após a interrupção do tratamento ocorre a recorrência da viremia e 72% dos pacientes apresentam aumento da ALT. Sendo assim, torna-se necessário o uso prolongado da lamivudina.

Assim como para o HIV, o uso prolongado da lamivudina leva ao desenvolvimento de vírus resistente ao antiviral. A frequência de VHB resistente pode variar de 17 a 46%, no primeiro ano, até 67 a 75%, nos terceiro e quarto anos de tratamento contínuo. Apesar da alta prevalência do VHB resistente à lamivudina, parece não haver maiores complicações em pacientes imunocompetentes. Entretanto, o VHB resistente pode levar à hepatite grave pacientes coinfectados com HIV. Após transplante hepático, VHB resistente pode estar associado à fibrose hepática e processo necroinflamatório importante.

O VHB resistente à lamivudina apresenta mutações na região da polimerase viral, na sequência de aminoácidos YMDD (tirosina – metionina – aspartato – aspartato) de metionina para isoleucina ou valina (YIDD ou YVDD)[31,32]. Após a suspensão da lamivudina geralmente ocorre o reaparecimento do VHB selvagem em 6 a 18 meses.

No Brasil, embora a dose aprovada internacionalmente para hepatite crônica B seja de 100 mg ao dia, utiliza-se a dose de 150 mg ao dia, que é a dose disponibilizada pelo Ministério da Saúde.

Adefovir

O adefovir tem ação contra HIV, herpes-vírus e VHB. Estudos em laboratório demonstraram que o adefovir tem ação antiviral contra o VHB selvagem e mutante resistente à lamivudina, entretanto, a dose necessária para inibir o vírus resistente é maior que a dose para o vírus selvagem[31,32]. Esses resultados laboratoriais foram comprovados clinicamente, quando pacientes que apresentavam o VHB resistente à lamivudina e tratados com o adefovir apresentaram melhora virológica associada com diminuição dos níveis da ALT. O adefovir dipivoxil (a pró-droga oral do adefovir) foi recentemente aprovado na dose de 10 mg ao dia, para o tratamento da hepatite B crônica.

Entecavir

O entecavir é um antiviral inibidor da enzima transcriptase reversa e com ação sobre o VHB. Em animais, o entecavir apresentou potente redução dos níveis de DNA do vírus da hepatite B da marmota sem estar associado a efeitos tóxicos. Estudos clínicos em seres humanos saudáveis mostraram boa absorção e disponibilidade da droga. Em estudos clínicos, o entecavir apresentou boa tolerabilidade e eficácia contra o VHB, sendo aprovado para o tratamento da hepatite crônica B, na dose de 0,5 a 1,0 mg ao dia.

Tenofovir

Tenofovir é um novo análogo de nucleotídeo recomendado para o tratamento de pacientes infectados com HIV e foi demonstrada atividade *in vitro* do tenofovir contra o VHB, na dose de 300 mg ao dia. Recentemente, foi demonstrada atividade do tenofovir contra o VHB resistente à lamivudina em pacientes coinfectados com HIV, ampliando as possibilidades terapêuticas[33].

Telbivudina

A telbivudina é um análogo nucleosídeo oral. É específico e potente inibidor do VHB, sem apresentar evidência significativa de toxicidade, genotoxicidade, carcinogenicidade, toxicidade mitocondrial *in vitro*, teratogenicidade ou toxicidade embriofetal[34]. Estudo clínico mostrou que a telbivudina apresentou maior atividade antiviral e menor desenvolvimento de resistência antiviral quando comparada com a lamivudina, sendo recentemente aprovada no exterior para o tratamento da hepatite B crônica[35,36].

No tratamento da hepatite B crônica, além do uso de antivirais quando indicado, é importante lembrar também do rastreamento do CHC e da prevenção da propagação do vírus na família por meio da investigação familiar e vacinação. É recomendável vacinar os pacientes para as hepatites A que não apresentarem evidências sorológicas de imunidade, orientar abstinência alcóolica ou limitar o consumo de álcool, cuidados com medicamentos ou substâncias hepatotóxicas, emagrecimento em pacientes com sobrepeso e controle glicêmico nos diabéticos.

Hepatite C

Interferon-alfa peguilado e ribavirina têm sido a base dos regimes de tratamento efetivos para a hepatite C e devem continuar, embora sejam gradativamente substituídos por esquemas sem interferon em futuro próximo. Durante as últimas décadas, os pesquisadores têm centralizado a atenção na tentativa de melhorar as doses e o tempo de tratamento, testando diferentes combinações de interferons-alfa e novos antivirais, inclusive em busca do esquema terapêutico livre de interferon. A ribavirina, que tem pouco efeito sobre o VHC quando usada em monoterapia, tem dobrado a efetividade do tratamento quando combinada com o interferon e melhorado os resultados das combinações de novos antivirais desenvolvidos baseados na estrutural do VHC (DAAs – do inglês *direct acting antiviral*) (Quadro 6).

Quadro 6. Antivirais aprovados para o tratamento da hepatite crônica C

Antiviral	Características
Simeprevir	Inibidor de protease – NS3-4A
Daclatasvir	Inibidor de replicação – NS5A
Sofosbuvir	Inibidor de polimerase – NS5B (análogo nucleotídeo)
Ledipasvir/sofosbuvir	Inibidor de replicação – NS5A/ inibidor de polimerase – NS5B (análogo nucleotídeo)
Elbasvir/grazoprevir	Inibidor de replicação – NS5A/ inibidor de protease – NS3/4A
Ombitasvir/paritaprevir (veruprevir)/ritonavir + dasabuvir	Inibidor replicação – NS5A/inibidor de protease – NS3/4 + inibidor de polimerase NS5B (não nucleosídeo)
Vaniprevir (Japão)	Inibidor de protease NS3/4a
Ribavirina	Análogo nucleosídeo guanosina
Interferon peguilado alfa-2 a	Imunomodulador
Interferon peguilado alfa-2 b	Imunomodulador

Além do tratamento antiviral, outras medidas devem ser consideradas no acompanhamento do paciente portador crônico de hepatite C. É recomendável vacinar os pacientes para as hepatites A e B que não apresentarem evidências sorológicas de imunidade, orientar abstinência alcóolica ou limitar o consumo de álcool, cuidados com medicamentos ou substâncias hepatotóxicas, emagrecimento peso em pacientes com sobrepeso e controle glicêmico para diabéticos. Nos pacientes cirróticos, também é importante lembrar do rastremanto do CHC.

Biópsia hepática

A avaliação histológica pode ajudar na decisão do tratamento da hepatite C. Em pacientes com inflamação leve e sem alterações fibróticas importantes, nos quais a progressão da doença é baixa, a terapia pode ser postergada até que regimes terapêuticos mais efetivos estejam disponíveis.

Na presença de inflamação intensa ou fibrose em ponte, recomenda-se prontamente o tratamento de duração mais prolongada. Além disso, como níveis de aminotransferases e quantificação viral não conseguem medir a progressão da doença com acurácia, a avaliação histológica torna-se uma forma adequada para monitorar a progressão de fibrose, recomendando-se um intervalo de 3 a 5 anos.

Indicação

Todos os pacientes com hepatite C crônica são potenciais candidatos ao tratamento, que deve ser recomendado para pacientes com risco de evolução para cirrose hepática. Esses pacientes são caracterizados por RNA do VHC detectável e presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia [SBP]) com inflamação e necrose moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade periportal ou perisseptal grau 2 da classificação da SBP) na histologia hepática.

Contraindicação

Pacientes que mantêm ingestão de álcool intensa e atual e droga-adictos persistentes, por via intravenosa. Pacientes com cirrose descompensada têm contraindicação ao uso de esquemas que utilizem inteferon.

Contraindicação ao interferon

Absolutas: psicose ou depressão grave, quadros convulsivos não controlados, transplante de órgãos (exceto de fígado), gravidez, doença cardíaca sintomática. Relativas: história de depressão, diabete melito e/ou hipertensão arterial não controlados, retinopatia, psoríase, doenças autoimunes.

Contraindicação à ribavirina

Absolutas: insuficiência renal avançada, anemia, hemoglobinopatias, gravidez, ausência de emprego de método anticoncepcional útil, doença cardíaca grave. Relativas: hipertensão arterial não controlada e outros riscos de doença coronariana, idade avançada, anemia.

Esquemas terapêuticos

Os objetivos do tratamento antiviral da hepatite crônica C incluem: inibição da replicação viral, melhora da atividade necroinflamatória do fígado e diminuição da ocorrência de cirrose e CHC.

Dada a disponibilidade de diversos antivirais e esquemas terapêuticos, recomenda-se discutir com o paciente as evidências de eficácia de cada esquema de tratamento para ajudá-lo na decisão sobre qual optar. Além disso, o médico deve estar ciente de que os resultados na prática clínica podem ser inferiores aos resultados publicados.

Em resumo, a frequência de resposta sustentada tem sido de 10-20% para tratamento com interferon-alfa, 25-40% para combinação interferon-alfa e ribavirina, 23-39% para interferon peguilado, 54% para combinação de interferon peguilado e ribavirina e 60-70% para a combinação tripla de interferon peguilado, ribavirina e inibidor de protease. Estudos clínicos recentes apontam respostas > 90% para esquemas com antivirais orais sem interferon.

O maior determinante da resposta terapêutica da hepatite C é o genótipo viral. Pacientes com genótipos 2 e 3 têm excelente chance de apresentar resposta sustentada ao tratamento antiviral (86 a 100%) e, na ausência de cirrose hepática, podem requerer apenas 12 semanas de tratamento. Em contraste, pacientes com genótipo 1 apresentam chance de 73 a 100% de obter resposta sustentada e requerem 24 semanas de tratamento[37].

Em nosso meio, procuramos seguir as portarias publicadas pelo Ministério da Saúde e em São Paulo, especificamente o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfecções de 2015, nas quais os medicamentos alfapeguinterferona2a, alfapeguinterferona2b, ribavirina, sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir foram incorporados para tratamento de pacientes com fibrose avançada principalmente.

Efeitos colaterais

A terapia combinada de interferon e ribavirina produz efeitos colaterais que incluem: astenia, sintomas gripais, anormalidades hematológicas e sintomas neuropsiquiátricos. A utilização do interferon peguilado nas combinações produz efeitos colaterais similares aos do interferon-alfa-padrão, embora a frequência possa variar de acordo com a preparação utilizada. Os efeitos colaterais mais encontrados são astenia, cefaleia, febre, mialgia, câimbras, insônia, náuseas, alopécia, irritabilidade, artralgias, anorexia, perda de peso, dermatites, depressão e reação e/ou inflamação no local de aplicação.

A descontinuação do tratamento ou modificação da dose decorrente do tratamento varia de 10 a 14% e não difere entre o interferon-alfa padrão ou peguilado. Reduções da dose (temporária ou permanente) de interferon peguilado foram necessárias em 32% dos pacientes comparados com 27% dos pacientes tratados com interferon-padrão.

À terapia com os novos inibidores de protease observam-se ainda reações dermatológicas (prurido generalizado, xerose da pele, eczema multiforme e lesões acentuadas com pápulas eritematosas e microvesículas).

Avaliação da resposta terapêutica[38] (Figura 21)

- Resposta virológica rápida: é tipicamente definida pela ausência detectável do RNA do VHC no soro, por um método com sensibilidade de pelo menos 50 UI/mL, na quarta semana de tratamento.
- Resposta virológica nula de resposta: é definida pela ausência de queda de pelo menos 2 logs do RNA do VHC, na 12ª semana de tratamento.
- Resposta virológica ao final do tratamento: é tipicamente definida pela ausência detectável do RNA do VHC no soro, por um método com sensibilidade de pelo menos 50 UI/mL, no final do tratamento.
- Resposta virológica sustentada: definida pela ausência detectável do RNA do VHC no soro, por um método com sensibilidade de pelo menos 50 UI/mL ao final do tratamento e após seis meses da suspensão da medicação.
- Resposta virológica com recaída: definida pela resposta virológica ao final do tratamento, seguida da detecção do RNA do VHC no acompanhamento.
- Resposta bioquímica: definida pela normalização dos níveis de aminotransferases ao final do tratamento e por pelo menos seis meses após o tratamento (resposta bioquímica sustentada).

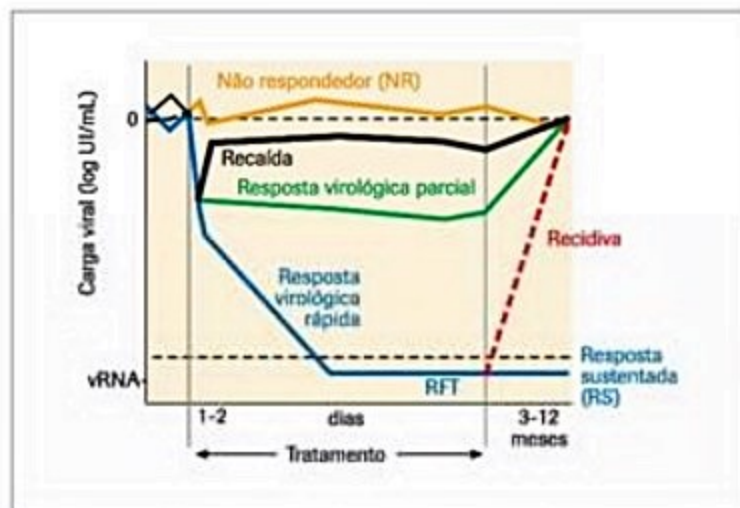



Figura 21. Classificação da resposta de acordo com o padrão da cinética viral.

- Resposta histológica: embora este critério de resposta não tenha sido amplamente testado, é convencionalmente definido pela diminuição de pelo menos 2 pontos na graduação da atividade inflamatória na comparação entre a biópsia pré e pós-tratamentos.

Sabe-se que o tratamento com interferon pode melhorar os achados histológicos na hepatite crônica C, entretanto, os efeitos do interferon parecem ir além. Estudos japoneses têm relatado um efeito preventivo do interferon contra o CHC em pacientes com hepatite crônica ou cirrose pelo VHC. Em um estudo retrospectivo avaliando 2.890 pacientes, observou-se que apenas 1,1% desenvolviam o CHC anualmente, contra 3,17% não tratados[38].

Alvos potenciais em pesquisa são a protease NS3-NS4A, a helicase NS3 e a polimerase NS5B do VHC. Outros pontos em desenvolvimento incluem: inibidores da alfa glucosidase, que bloqueia o empacotamento viral, ribozimas sintéticas que agem como "tesouras" moleculares, cortando o RNA viral, e inibidores da deidrogenase monofosfato de inosina (IMPDH), que atuam semelhantemente à ribavirina, com mais potência e menos efeitos colaterais. Outras terapias também estão sendo pesquisadas, como a utilização da interleucina-10, que parece bloquear a formação de fibrose, e o inibidor de receptores do VHC (receptor LDL,CD81), que bloqueia a entrada do VHC, inibidores de ciclofilina e antagonistas de miRNA-122[40,41].

Em virtude das constantes atualizações sobre o tratamento da hepatite crônica C, os antivirais e as estratégias de tratamento podem ser encontrados nos guias de tratamento das sociedades internacionais de hepatologia e, no Brasil, seguem-se as portarias ministeriais que regem a distribuição dos medicamentos antivirais.

Hepatite D

As opções terapêuticas são limitadas. O interferon-alfa é efetivo em um número limitado de casos e deve ser administrado em altas doses por um período prolongado.

Recaídas são frequentes, a menos que haja desaparecimento do AgHBs. A utilização da lamivudina no tratamento da hepatite delta tem sido controversa, entretanto, já foi relatada a remissão da atividade inflamatória sem diminuição dos níveis do VHD[42].

Prognóstico

Hepatite B

A frequência de cronificação é influenciada pela idade em que o paciente se infecta. Aproximadamente 90% dos neonatos e 50% das crianças se tornarão cronicamente infectadas. Em contraste, apenas 5 a 10% dos adultos imunocompetentes infectados pelo VHB desenvolvem hepatite crônica, ou seja, em mais de 90% dos adultos a infecção é limitada. A perda do marcador sorológico AgHBs e a presença do anti-HBs demonstram a resolução da infecção.

A infecção aguda pode resultar em hepatite aguda clássica ou hepatite fulminante. Na infecção crônica, os hospedeiros podem transportar o vírus e são identificados por apresentar o AgHBs no soro. Os portadores crônicos são importantes porque são reservatórios do agente infeccioso e podem infectar outras pessoas, além de poderem desenvolver doença hepática. A infecção crônica pelo VHB pode evoluir para a cirrose hepática com suas complicações e também levar ao aparecimento do CHC.

Hepatite C

A evolução clínica da hepatite crônica C é variável, ainda controversa e tem sido difícil de determinar em razão de vários fatores, como a dificuldade de se definir a infecção aguda pelo VHC pela ausência de sintomas, pois muitos pacientes com hepatite crônica C são assintomáticos. Além disso, as complicações da doença levam décadas para surgir. Enquanto observações clínicas realizadas em unidades de saúde terciárias ou de transplante hepático relatam que a hepatite C pode apresentar-se com formas graves, observações de acompanhamento de longo prazo de indivíduos sadios sugerem que talvez o risco para a progressão da doença seja menor do que o imaginado.

Hepatite D

O prognóstico parece ser pior nos pacientes em que ocorre a coinfecção do VHB com o VHD do que naqueles em que a infecção pelo VHD ocorre em um paciente portador crônico do VHB (superinfecção).

Considerações finais

Avaliação do paciente portador de hepatite crônica (Quadro 7)

- Diagnóstico etiológico.
- Estadiamento da doença.
- Grau de atividade necroinflamatória.

Quadro 7. Resumo da avaliação do hepatopata crônico

Etiologia	Viral (hepatites B, C e D)
	Drogas (álcool, medicamentosa)
	Autoimune
	Doenças metabólicas
	Outras
Estadiamento	Anamnese e exame físico
	Exames de imagem
	Histologia hepática
Grau de atividade inflamatória	Laboratorial (dosagem de ALT)
	Histologia hepática

Diagnóstico etiológico

- Fatores de risco para hepatopatias crônicas (hemotransfusão, uso de drogas, tatuagens e acupuntura, promiscuidade, hemodiálise).
- História familiar de hepatopatias (familiares com hepatite B, por exemplo); pesquisar consanguinidade na família (doenças hepáticas genéticas).
- Condições e hábitos de vida: uso de drogas registradas e ilícitas (DHA e hepatite medicamentosa).
- Exame físico: coloração da pele (pele escurecida na hemocromatose; porfiria cutânea tardia, líquen plano e poliarterite nodosa e outras alterações de pele, como manifestações extra-hepáticas das hepatites virais), inspeção dos olhos (presença de icterícia, anel de Keyser-Fleischer, hipocorado sugerindo anemia decorrente de sangramentos), presença de tatuagens ou *piercings* ou indícios de drogadição (hepatites virais). A presença de sinais de cirrose hepática (icterícia, ginecomastia, distribuição de gordura feminina, eritema palmar, aranhas vasculares e telangiectasias, hematomas e petéquias, circulação colateral no abdome, presença de *flapping*, hálito hepático, confusão mental) pode ajudar na determinação do estadiamento da hepatopatia.
- Exames laboratoriais: incluir dosagens de enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gGT) e a relação AST/ALT pode sugerir possível etiologia por álcool. Provas de função hepática (bilirrubinas, tempo de protrombina e dosagem de albumina) podem ajudar a determinar o estadiamento da doença (presença de cirrose), assim como baixos níveis de plaquetas podem indicar hiperesplenismo decorrente de hipertensão portal. A análise da eletroforese de proteína pode ser importante para avaliar o nível de albumina, bem como a presença de hipergamaglobulinemia sugerir a hipótese de HAI. A dosagem de creatinina também é importante para avaliação de função renal no hepatopata.
- Diagnóstico de etiologias específicas: deve-se iniciar pelas causas mais frequentes, ou seja, avaliação do perfil sorológico viral (hepatites B e C), avaliação da história de etilismo, seguida de pesquisa de autoanticorpos (no caso de pacientes do sexo feminino e com aumento de gamaglobulinas). Pode ser ainda necessária a avalia-

ção do perfil de ferro, a dosagem de ceruloplasmina, cobre sérico e urinário, a dosagem de alfa-1-antitripsina e a pesquisa de antiendomíseo ou antitransglutaminase.

Estadiamento da doença e grau de atividade inflamatória

- Clínico: pela observação de sintomas e sinais de cirrose hepática.
- Laboratorial: alterações de provas de função hepática sugerindo presença de cirrose.
- Imagem (ultrassom, tomografia ou ressonância magnética): na fase cirrótica, demonstrando um fígado com superfície irregular, bordas rombas, textura heterogênea ou sinais de hipertensão portal (aumento da veia porta, mesentérica, esplênica, esplenomegalia, presença de vasos colaterais).
- Histologia: pode contribuir para diagnóstico etiológico, estadiamento e avaliação do grau de atividade necroinflamatória (que é também avaliada pela elevação da ALT).

O tratamento deve ser instituído baseado no diagnóstico etiológico, no estadiamento e no grau de atividade inflamatória, como citado.

Lembrar que orientações não medicamentosas também são importantes, como abstinência alcoólica, cuidado com medicações hepatotóxicas, vacinação contra hepatites A e B quando pertinentes, manter o peso adequado, dieta adequada para evitar dislipidemias, alterações glicêmicas e distúrbios vitamínicos.

Referências bibliográficas

1. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology. 1994;19(6):1513-20.
2. Gayotto LCC, Alves VAF. Patologia das hepatites crônicas. In: Gayotto LCC, Alves VAF, editores. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 553-64.
3. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 2008;358(8):811-7.
4. Kao JH. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. Korean J Intern Med. 2011;26(3):255-61.
5. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet. 2005;365(9454):123-9.
6. Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. Am J Gastroenterol. 2006;101(2):297-303.
7. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, et al. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. Hepatology. 2001;33(3):751-7.
8. Chan HL, Hussain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. Hepatology. 1999;29(3):976-84.
9. Chotiyaputta W, Lok AS. Hepatitis B virus variants. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;6(8):453-62.
10. Kramvis A, Arakawa K, Yu MC, Nogueira R, Stram DO, Kew MC. Relationship of serological subtype, basic core promoter and precore mutations to genotypes/subgenotypes of hepatitis B virus. J Med Virol. 2008;80(1):27-46.
11. Jackowiak P, Kuls K, Budzko L, Mania A, Figlerowicz M. Phylogeny and molecular evolution of the hepatitis C virus. Infect Genet Evol. 2014;21:67-82.
12. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. Braz J Med Biol Res. 2005;38(1):41-9.
13. Bonino F, Heermann KH, Rizzetto M, Gerlich WH. Hepatitis delta virus: protein composition of delta antigen and its hepatitis B virus-derived envelope. J Virol. 1986;58(3):945-50.
14. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine. 2012.
15. Carrilho FJ, Corrêa MCJM. Magnitude of hepatitis B and C in Latin America. In: Schinazi RF, Somadossi J-P, Thomas HC, editors. Therapies for viral hepatitis. London: International Medical Press; 1998. p.25-34.
16. Carrilho FJ, Mendes Clemente C, Silva LC. Epidemiology of hepatitis A and E virus infection in Brazil. Gastroenterol Hepatol. 2005;28(3):118-25.
17. Pereira LM, Martelli CM, Merchán-Hamann E, Montarroyos UR, Braga MC, de Lima ML, et al. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2009;81(2):240-7.
18. Ono-Nita SK, Carrilho FJ, Cardoso RA, Nita ME, da Silva LC. Searching for chronic hepatitis B patients in a low prevalence area--role of racial origin. BMC Fam Pract. 2004;5:7.
19. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. N Engl J Med. 1999;341(8):556-62.
20. Pereira LMMB, Martelli CMT, Moreira CR, Merchan-Hamman E, Stein AT, Cardoso RMA, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Brasil, 2005 through 2009: a cross sectional study. BMC Infectious Diseases. 2013;13:60.
21. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology. 2002;36(5 Suppl 1):S106-13.
22. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009;50(3):661-2.
23. Abbas Z, Elewaut A, Ferenci P, Isakov V, Khan A, Lim S, et al. Hepatitis B. J Clin Gastroenterology. 2015 [in press].
24. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2002;347(3):168-74.
25. Omata M. Treatment of chronic hepatitis B infection. N Engl J Med. 1998;339(2):114-5.
26. Kioko Ono-Nita S, Kato N, Shiratori Y, Omata M. Current options for the therapy of chronic hepatitis B infection. Curr Infect Dis Rep. 2001;3(2):137-42.
27. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. Ann Intern Med. 1993;119(4):312-23.
28. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology. 1999;29(3):971-5.
29. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. N Engl J Med. 1998;339(2):61-8.
30. Chien RN, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Hepatology. 1999;30(3):770-4.
31. Ono-Nita S, Kato N, Shiratori Y, Lan K, Yoshida H, Kato J, et al. Susceptibility of lamivudine resistant hepatitis B virus to other antivirals: Adefovir and lobucavir. Hepatology. 1998;28(4):165A-A.
32. Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, Masaki T, Lan KH, Carrilho FJ, et al. YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance: A study by in vitro full-length viral DNA transfection. Hepatology. 1999;29(3):939-45.
33. Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. N Engl J Med. 2003;348(2):177-8.
34. Bridges EG, Selden JR, Luo S. Nonclinical safety profile of telbivudine, a novel potent antiviral agent for the treatment of hepatitis B. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(7):2521-8.
35. Hou J, Yin YK, Xu D, Tan D, Niu J, Zhou X, et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. Hepatology. 2008;47(2):447-54.
36. Telbivudine (Tyzeka) for chronic hepatitis B. Med Lett Drugs Ther. 2007;49(1253):11-2.
37. Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de DST Aids e Hepatites Virais, Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite C e Coinfecções. 2015.
38. Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de DST AeHV. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada. Brasília, DF; 2013.
39. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med. 1999;131(3):174-81.
40. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. Gastroenterology. 2014;146(5):1176-92.
41. McHutchison JG, Bartenschlager R, Patel K, Pawlotsky JM. The face of future hepatitis C antiviral drug development: recent biological and virologic advances and their translation to drug development and clinical practice. J Hepatol. 2006;44(2):411-21.
42. Andreone P, Spertini F, Negro F. Lamivudine-associated remission of chronic hepatitis delta. Ann Intern Med. 2000;132(7):598.

Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica e Doença Hepática Alcoólica

Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira
Jose Tadeu Stefano
Evandro Sobroza de Mello
Venâncio Avancini Ferreira Alves

SUMÁRIO

Introdução

O termo doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é utilizado para definir o espectro de doenças associadas ao acúmulo de gordura no fígado. Esse espectro inclui desde esteatose hepática (EH), quando ocorre apenas acúmulo de gordura, esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), quando além da esteatose há inflamação, balonização e graus moderados de fibrose, até EHNA que evolui para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC)[1,2] (Figura 1). Embora apresente quadro morfológico semelhante aquele à lesão induzida por álcool, a DHGNA ocorre em indivíduos sem consumo etílico significativo, cujo consumo diário de álcool é inferior a 20 a 40 g[3].

Atualmente, a DHGNA é considerada uma das causas mais frequentes de doença hepática. Estima-se que a prevalência da DHGNA seja de 20 a 30% em países industrializados. A incidência elevou-se significantemente nos últimos anos em decorrência do aumento da obesidade em países do mundo ocidental. Isso se deve principalmente ao estilo de vida sedentário e aos hábitos alimentares inapropriados[2,4]. Nos Estados Unidos, estima-se que ¼ da população apresente sobrepeso; e destes, cerca de 80% apresente DHGNA. Já nos indivíduos obesos de classe III (índice de massa corporal > 40 kg/m²), a incidência é de 90%. Acredita-se que 2 a 3% da população apresente EHNA.

A prevalência da DHGNA no Brasil não é conhecida. Entretanto, Cotrim et al.[5] realizaram um estudo multicêntrico envolvendo 1.280 pacientes de várias regiões do país para avaliar o perfil clinicoepidemiológico da doença. Os resultados demonstraram que a DHGNA é em geral assintomática. O diagnóstico histológico de EHNA foi encontrado em 58% dos 437 casos em que foi realizada biópsia hepática, sendo que aproximadamente 15% já apresentavam cirrose à biópsia. Foram observados três casos de CHC[5].

A DHGNA é considerada, atualmente, uma epidemia nos Estados Unidos, representando a forma mais comum de doença hepática[1], que abrange amplo espectro, desde esteatose sem sinais inflamatórios ou outras lesões hepatocelulares até esteato-hepatite e fibrose, que podem evoluir para cirrose[2,6].

A EHNA propriamente dita é caracterizada por esteatose macro ou microvesicular, infiltrado inflamatório lobular misto e balonização hepatocelular em área da veia centrolobular (zona III), podendo apresentar fibrose, corpúsculos de Mallory-Denk e cirrose[3,7]. Esses aspectos morfológicos são indiferenciáveis da DHA em indivíduos cujo consumo diário de álcool seja inferior a 20 a 40 g. A EHNA pode evoluir para cirrose em 15 a 25% dos pacientes; e 30 a 40% desses apresentam falência hepática antes de completar 10 anos de diagnóstico[6-8]. Por outro lado, 3% dos pacientes com esteatose evoluem para doença crônica e cirrose[9].

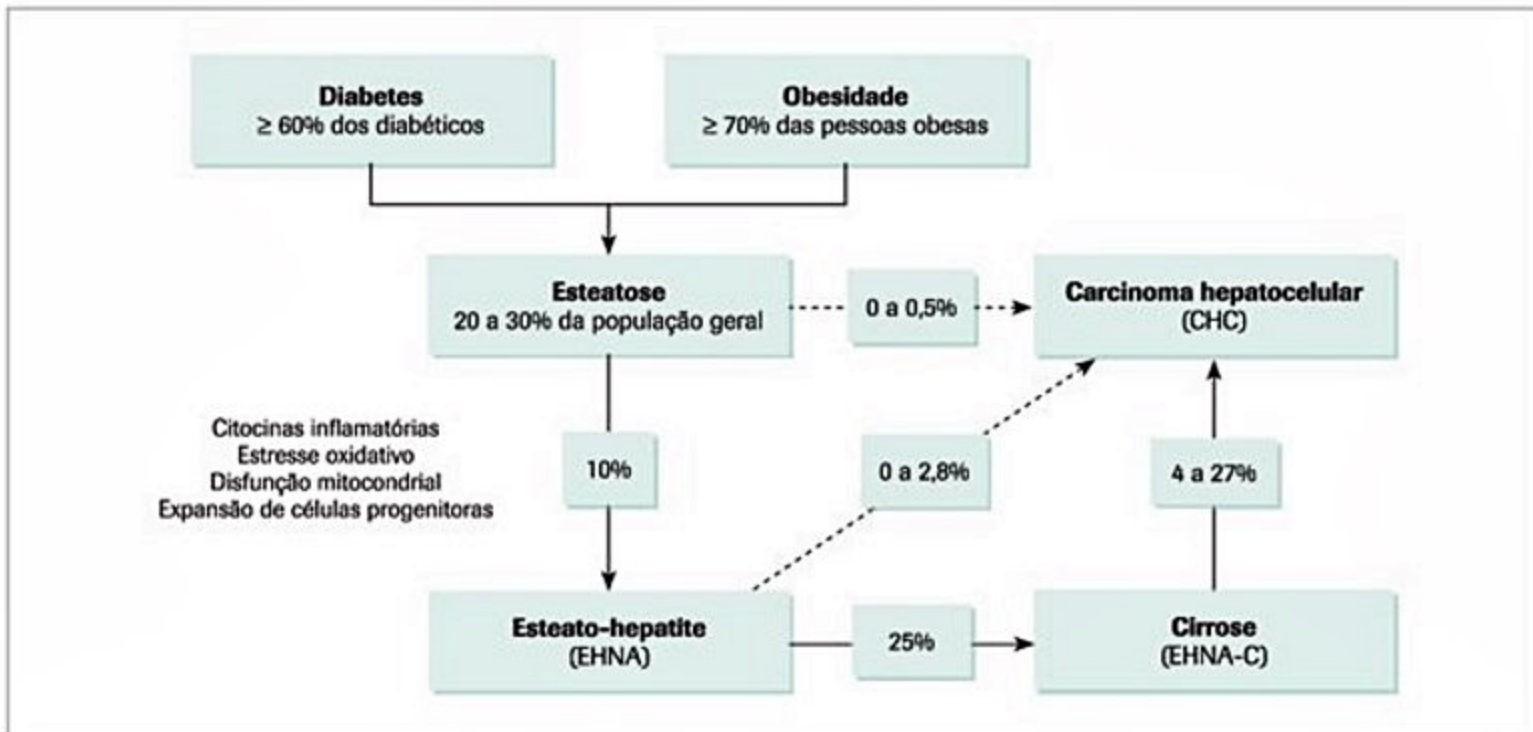



Figura 1. Espectro da doença hepática gordurosa não alcoólica (DGHNA). Obesidade, fatores genéticos e resistência insulínica contribuem para a deposição de gordura no fígado. Cerca de 10% dos pacientes com DHGNA evoluem para esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), que envolve a presença de vários graus de inflamação e fibrose e pode progredir para cirrose em 25% dentro de 20 anos. Uma porcentagem desconhecida de pacientes desenvolve carcinoma hepatocelular (CHC)[10,11].

Etiologia

Os fatores predisponentes relacionados à DHGNA dividem-se basicamente em duas formas principais: primários, associados à síndrome metabólica (obesidade, diabetes melito (DM) tipo 2 ou resistência insulínica (RI), adiposidade visceral, dislipidemia e hipertensão arterial); e secundários, associados ao uso de nutrição parenteral total prolongada, desnutrição, perda de peso rápida e acentuada, uso de drogas, como amiodarona, corticosteroide, tamoxifeno, lipodistrofias, abetaliproteinemia, doença de Wilson e exposição ocupacional de substâncias voláteis tóxicas, entre outras (Quadro 1).

Fisiopatogênese

Atualmente, a teoria mais aceita pelos pesquisadores para explicar a patogênese e a evolução da DHGNA é a dos múltiplos *hits*. Essa inclui a RI como condição inicial para o depósito de ácidos graxos nos hepatócitos (*first hit*), uma vez que favorece a lipogênese e inibe a lipólise, até mesmo no fígado, aumentando de maneira excessiva o aporte de ácidos graxos a esse órgão, seguida da ativação de vias do estresse oxidativo, ativação de citocinas, estresse do retículo endoplasmático e ativação das vias de sinalização da apoptose e da fibrogênese (*second hits/multiple hits*) levando à lesão hepatocelular, incluindo balonização, inflamação e fibrose[12,13].

A RI é fator determinante para estimular o deslocamento de ácidos graxos livres (AGL) para a betaoxidação, e é este influxo de AGL intramitocondrial que esgota o mecanismo de fosforilação oxidativa, depleta a produção

Quadro 1. Fatores etiológicos da DHGNA

Distúrbios metabólicos	Obesidade
	Diabete melito tipo 2 ou intolerância à glicose
	Resistência à insulina
	Dislipidemias
	Nutrição parenteral total
	Perda rápida de peso
Drogas	Glicocorticosteroides
	Estrogênios
	Amiodarona
	Bloqueadores dos canais de cálcio
	Ácido valproico
	Salicilatos
	Tamoxifeno
	Tetraciclina
	Cloroquina
	Metotrexato
Doenças metabólicas hereditárias	Abetalipoproteinemia
	Doença de Weber-Christian
	Doenças de depósito de glicogênio
	Homocistinúria
	Lipodistrofia hereditária
	Hiperlipoproteinemias
	Tirosinemia
	Doença de Wilson

(continua)

Quadro 1. Fatores etiológicos da DHGNA *(continuação)*

Procedimentos cirúrgicos	*Bypass* jejunoileal
	Ressecções extensas do intestino delgado
	Derivação biliopancreática para obesidade
	Gastroplastias com derivação jejunoileal
Outros	Toxinas
	Diverticulose
	Desnutrição proteico-calórica
	Doença inflamatória intestinal
	Infecção por HIV

de ATP e inicia a liberação de espécies reativas de oxigênio (ERO), desencadeando a lesão celular e a ativação dos mecanismos de fibrose. Associadamente, a RI também bloqueia a exportação de triglicérides dos hepatócitos por degradar e impedir a produção de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)[14,15].

Nesse contexto, o aporte excessivo de AG direcionados diretamente para a mitocôndria do hepatócito para serem oxidados esgotam a betaoxidação, gerando superprodução de ERO, aumentando o estresse oxidativo hepático, promovendo assim a disfunção mitocondrial. Na depleção da oxidação mitocondrial, ocorre a ativação de vias alternativas, como as vias microssomal e peroxissomal, resultando na formação adicional de ERO[16]. Este último, por sua vez, ocorre quando o equilíbrio entre a formação de ERO e as defesas intracelulares antioxidantes encontra-se rompido. Por outro lado, os produtos intermediários advindos tanto da peroxidação lipídica quanto da formação cíclica de ERO são importantes agentes pró-inflamatórios e parecem ativar as células estreladas hepáticas (CEH), favorecendo a formação de fibrose hepática[17-20]. Dessa maneira, a progressão de esteatose para EHNA e fibrose poderia ocorrer por três mecanismos principais: peroxidação lipídica, indução de citocinas pró-inflamatórias e também indução de ligantes Fas (e apoptose). A peroxidação de lípides deflagrada pelas ERO causa necrose celular ou induz apoptose que pode se ligar a proteínas hepatocitárias (formando neoantígenos e iniciando uma resposta imune potencialmente danosa), gerar citoqueratinas de ligação cruzada para formar corpúsculos hialino de Mallory-Denk ou ativar CEH, promovendo síntese de colágeno e estímulo de quimiotaxia de neutrófilos[20,21] (Figura 2).

Quadro clínico

História clínica

A DHGNA ocorre em todas as idades, embora tipicamente tenha maior prevalência na quarta ou quinta décadas de vida[22]. Estudos iniciais sugeriam predominância do sexo feminino; contudo, atualmente, sugere-se que a distribuição deva ser igual entre os sexos, embora haja tendência maior nas mulheres de desenvolver doença avançada[22]. Os pacientes portadores de DHGNA geralmente, são assintomáticos e descobrem a doença por elevação das aminotransferases (ALT e AST) ou por ultrassonografia (USG) de abdome. Na verdade, a DHG é descoberta incidentalmente durante exames de rotina ou durante investigação de pacientes portadores de obesidade grave, DM ou hipertensão arterial, comorbidades que representam fatores de risco para desenvolvimento de DHGNA. Os sintomas propriamente ditos são frustros e inespecíficos. Quando ocorrem são geralmente inespecíficos e vagos, como desconforto no quadrante superior direito, fadiga crônica e dispepsia. Raramente, sintomas como náuseas, anorexia e prurido são relatados pelos pacientes.

Exame físico

No exame físico, em geral, pacientes com DHGNA estão acima do peso, com IMC maior que 25 kg/m^2, são hipertensos e apresentam adiposidade visceral. Estudo recente demonstrou que pacientes com DHGNA mesmo com IMC dentro da normalidade apresentavam adiposidade visceral[22]. Em alguns estudos, foi demonstrado hepatomegalia em 50% dos pacientes com DHGNA como apresentação inicial. Estigmas de insuficiência hepática e hipertensão portal ocorrem menos frequentemente do que em outras hepatopatias crônicas, embora esplenomegalia possa ocorrer em até 25% dos pacientes. *Acantose nigricans* (hiperpigmentação da pele em forma de placas escuras) é reconhecida como marcador clínico de resistência insulínica e diabete e pode ser identificada em pacientes com DHGNA, principalmente na faixa pediátrica[22].

Diagnóstico e exames complementares

Laboratorial

Tipicamente, pacientes com DHGNA apresentam elevação de alaninoaminotransferase (ALT), usualmente menor do que quatro vezes o limite do valor normal. A DHGNA constitui a causa mais comum de elevação persistente de ALT, embora alguns pacientes possam apresentar enzimas hepáticas normais, mesmo que tenham esteato-hepatite à histologia. Já a aspartatoaminotransferase (AST), embora tenha elevação menor do que a ALT, diferindo da esteato-hepatite alcoólica, pode estar aumentada na presença de cirrose. Em metade dos pacientes com DHGNA, coexiste elevação da gamaglutamiltransferase (GGT), algumas vezes sendo a única enzima hepática elevada (Quadro 2).

Elevação da glicemia, do colesterol e suas frações e dos triglicérides ocorrem, frequentemente, em pacientes com DHGNA. Cerca de 21 a 81% apresentam hipertrigliceridemia e mais de 75% apresentam diabetes[22]. Devem ser excluídas, rotineiramente, hepatites virais B, C, doença autoimune, doença de Wilson, hemocromatose e deficiência de alfa-1-antitripsina.

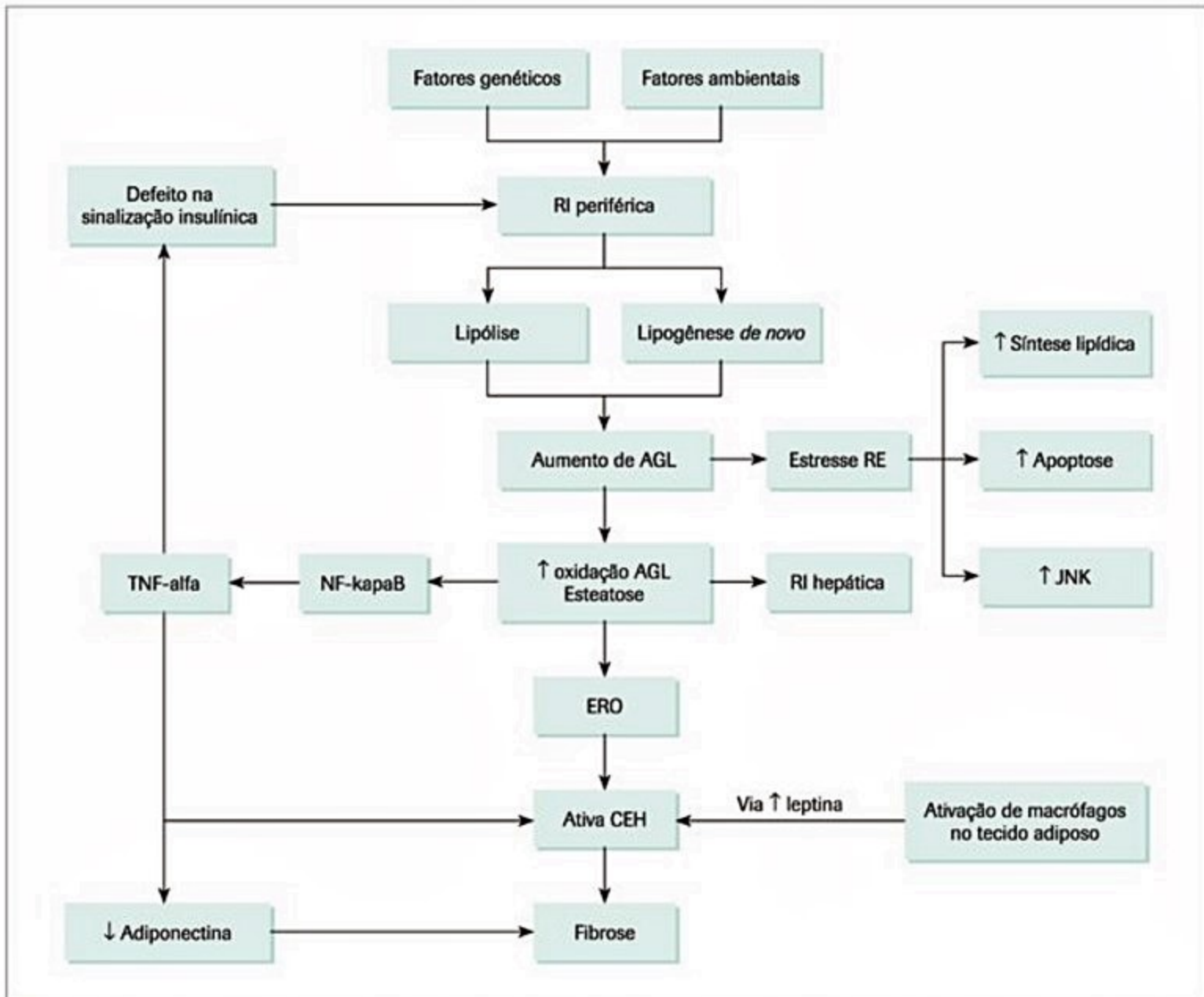



Figura 2. Fisiopatogênese da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). A resistência insulínica (RI) periférica decorrente de fatores ambientais e genéticos leva ao aumento da oferta de ácidos graxos livres (AGL) para o fígado, resultando no desequilíbrio entre a oxidação e a exportação destes, e sua captação e síntese, promovendo assim a esteatose hepática. A produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) do metabolismo de AGL via oxidação causa apoptose e desencadeia lesão inflamatória e ativação das células estreladas hepáticas (CEH) levando à fibrose hepática. O aumento dos AGL hepáticos também resulta em estresse do retículo endoplasmático (RE), inflamação hepatocelular e apoptose pela ativação da quinase c-Jun N-terminal (JNK). O tecido adiposo secreta adipocitocinas, como a leptina, que tem um papel direto na regulação do metabolismo dos adipócitos e em vários processos mediados pela insulina. Já a adiponectina é anti-inflamatória e antiesteatótica, tendo sua secreção parcialmente regulada pelo TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa) cuja síntese é mediada pelo NFkapaB (fator nuclear kapaB).
Adaptado de Creung et al.[25]

Quadro 2. Quadro clinicolaboratorial de pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)

Sintomas e exame físico	Dados laboratoriais
▪ Frequentemente assintomático ▪ Inespecíficos e vagos – Desconforto no quadrante superior direito do abdome – Fadiga crônica – Sintomas dispépticos ▪ Excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m²) ▪ Pressão arterial elevada ▪ Adiposidade central ▪ Hepatomegalia em 50% ▪ Esplenomegalia < 25%	▪ Elevação da ALT (2 a 4 vezes) ▪ Elevação da GGT (2 a 6 vezes) ▪ Pouca elevação da AST ▪ AST pode estar elevada na cirrose ▪ Glicemia > 100 mg/dL ▪ Triglicerídeos > 150 mg/dL ▪ Colesterol total > 200 mg/dL ▪ LDL > 130 mg/dL ▪ HDL < 45 mg/dL

Imagem

Métodos diagnósticos não invasivos como USG, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) de abdome podem ser utilizados para identificar a DHGNA. Entre os três métodos, a USG é a mais utilizada por estar disponível na maioria dos centros, apresentar baixo custo e ter sensibilidade semelhante a dos demais; contudo, é um exame que depende da experiência do operador. Já a TC e a RM independem do operador para diagnóstico da DHGNA, mas apresentam custo mais elevado. Espectroscopia por RM ainda não disponível em todos os centros e é um método inovador que pretende quantificar de modo mais preciso a infiltração gordurosa hepática. Embora os inúmeros métodos de imagem sejam úteis para o diagnóstico da DHGNA, nenhum é suficientemente sensível para detectar inflamação e fibrose, sendo ainda a biópsia hepática o padrão de referência para diagnóstico da EHNA.

Métodos não invasivos

O teste não invasivo ideal para EHNA deveria distinguir entre os indivíduos que têm EHNA daqueles que têm esteatose simples e medir a gravidade da fibrose naqueles que têm EHNA. Embora haja grande quantidade desses testes em investigação, nenhum teste ideal para substituir a biópsia hepática foi encontrado ainda. Provavelmente, visto que a patogênese é multifatorial, o teste ideal será uma combinação de marcadores, em vez de um único marcador.

Existem marcadores clínicos, bioquímicos e mais específicos relacionados à fisiopatogênese, como marcadores de inflamação, apoptose, de estresse oxidativo e fibrose propriamente dita. Entre os marcadores clínicos, a presença de DM, obesidade, idade avançada e o sexo feminino estão associados com maior risco de desenvolvimento de EHNA e maior grau de fibrose[24]. Sakugawa et al. olharam especificamente para a capacidade de diferenciar EHNA e esteatose simples e demonstraram que os marcadores clínicos de idade, sexo feminino, IMC e DM foram estatisticamente diferentes entre aqueles com esteatose daqueles com EHNA[25]. Entre os marcadores bioquímicos, vários estudos têm demonstrado uma associação maior em predizer fibrose entre: glicose, albumina, contagem de plaquetas, AST, ALT, AST/ALT > 1, GGT, colesterol e triglicerídeos, dos quais a relação AST/ALT > 1 foi o melhor indicador de fibrose avançada. Sakugawa et al. constataram que a AST e AST/ALT foram estatisticamente diferentes entre aqueles com esteatose simples daqueles com EHNA[25]. Embora esses testes possam ajudar os clínicos a decidir quais indivíduos merecem biópsia do fígado, não têm sensibilidade e especificidade suficientes para substituir a biópsia. Assim, têm sido cada vez mais realizados estudos que investigam biomarcadores mais específicos de EHNA, com base na sua fisiopatologia. Merecem destaque os marcadores de inflamação, já que a EHNA é um estado pró-inflamatório, em que a produção de citoquinas pró-inflamatórias, como o aumento do fator de necrose tumoral (TNF) e IL-6, pode estar aumentada da EHNA e na obesidade[26,27]. Recentemente, estudo realizado pelo Grupo de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica do HCFMUSP demonstrou aumento da IL-6 e redução da IL-10 em pacientes com EHNA comparados a pacientes com esteatose simples na biópsia[28]. Já os marcadores de apoptose dos hepatócitos são outro tipo de biomarcador que tem se mostrado promissor em predizer EHNA. Fragmentos da citoqueratina-18 (CK-18) no plasma são gerados pelo colapso da CK-18 (principal proteína de filamento intermediário no fígado) por caspase-3, um importante mediador da via de apoptose. Estudos têm demonstrado ser um marcador útil para distinguir EHNA da esteatose com sensibilidade e especificidade de 99,9 e 85,7%, respectivamente[29,30]. Contudo, embora fragmentos CK-18 pareçam distinguir EHNA de esteatose simples, não distinguem graus variados de fibrose.

Os marcadores de estresse oxidativo também têm se mostrado promissores. Concentração sérica de 8-isoprostano-F2a, uma medida de estresse oxidativo está elevada em pacientes com EHNA quando comparados aos controles saudáveis ou pacientes com esteatose simples[31]. Medidas adicionais de estresse oxidativo podem ser úteis na EHNA como as medidas de oxidação do ácido graxo mitocondrial e peroxidação lipídica, como beta-hidroxibutirato[32] e as concentrações plasmáticas de malondialdeído[33,34], respectivamente.

Os marcadores de fibrose propriamente ditos incluem derivados da fibrogênese e fibrinólise ou os mediadores de fibrogênese. Eles incluem o ácido hialurónico (HA), colágeno IV tipo 7S, o colagénio tipo VI, metaloproteinase de matriz 2 (MMP-2), metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9), tenascina, peptídeo aminoterminal de procolágeno III (PIIINP), YKL-40, laminina e inibidor tecidual de metaloproteinases (TIMP)[25,35].

Na verdade, a combinação de todos esses marcadores tem tido melhores resultados em predizer a gravidade e a presença de fibrose na DHGNA. Índices têm sido desenvolvidos, que combinam vários marcadores bioquímicos e/ou clínicos por meio de algoritmos para melhorar a sua força preditiva. O FibroTest (FT) é um desses índices. Ele inclui alfa-2-macroglobulina-(A2M), apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total e GGT. A2M é sentida como um marcador de resistência à insulina, neste índice em particular. O FT, que tem sido mostrado para ser altamente preditivo de fibrose na hepatite C crônica, hepatite B crônica e doença alcoólica do fígado[36,37], também tem sido demonstrado ser altamente preditivo de fibrose avançada em pacientes DHGNA[38]. Outro índice, chamado SteatoTest (ST), foi desenvolvido como um marcador não invasivo para esteatose. Poynard et al. estudaram esse índice, que combina os cinco componentes bioquímicos de FibroTest com ALT, IMC, colesterol, triglicérides e glicose (ajustado para idade e sexo), em uma população que incluiu pacientes com hepatites crônicas C e B, doença hepática alcoólica e esteatose hepática. Usando um ponto de corte de 0,3, ST foi capaz de prever esteatose grau 2 a 4 com sensibilidade e especificidade de 90 e 54%, respectivamente.

Elastografia transitória (FibroScan por EchoSens)

Esta técnica envolve a utilização de um transdutor colocado entre o espaço intercostal, que mede a velocidade com que uma onda de cisalhamento transiente elástica viaja através do fígado. Com o aumento da fibrose, o fígado endurece e o curso das ondas de cisalhamento aumenta a velocidade. Vários estudos têm mostrado que o FibroScan pode prever com segurança o grau de fibrose em populações com hepatite crônica C[39,40]. Quando comparado com FibroTest e outros índices não invasivos, o FibroScan foi pelo menos tão exato ou superior para predizer fibrose grave[41]. Apesar da facilidade do estudo, o que demora cerca de 5 minutos, existem problemas técnicos que podem dificultar o rastreio em alguns indivíduos. Esses problemas incluem obesidade mórbida e pequenos espaços intercostais. Uma sonda recém-lançada permite medidas mais precisas em pacientes com IMC elevado e obesidade de tronco, melhora a precisão diagnóstica em pacientes com DHGNA. Como alguns estudos têm sugerido, a melhor abordagem pode ser usar FibroScan em conjunto com outros índices ou biomarcadores.

Histopatologia

O diagnóstico definitivo de EHNA é histopatológico, sendo as principais alterações a esteatose macrogoticular, a balonização hepatocelular e o infiltrado inflamatório lobular misto, com polimorfonucleares e mononucleares. Fibrose, corpúsculos de Mallory-Denk e necrose podem estar presentes, mas não são obrigatórios.

Embora os aspectos histológicos do fígado sejam o padrão-ouro no diagnóstico da EHNA, a necessidade de se realizar biópsia hepática tem sido motivo de controvérsia na prática clínica. A ausência de terapia comprovadamente eficaz até o momento e os riscos de morbidade e mortalidade associados à biópsia são argumentos contrários à sua realização. Contudo, além de estabelecer o diagnóstico, a análise histológica do fígado é o único meio de determinar a gravidade da lesão hepática, já que os métodos de imagem e a bioquímica não conseguem diferenciar EHNA de esteatose. Outra grande utilidade do estudo histopatológico é, para os pacientes que apresentam comorbidades, analisar quais dos fatores etiológicos estão induzindo as lesões encontradas, favorecendo, em várias situações, a escolha da melhor estratégia terapêutica. Alguns fatores preditivos de fibrose têm sido identificados e podem auxiliar na indicação de biópsia hepática. Entre eles, idade acima de 45 anos, presença de obesidade ou diabetes e relação AST/ALT maior do que 1.

Histologicamente, a DHGNA constitui um espectro de alterações bastante similares aos vistos na hepatopatia alcoólica. As lesões mais comuns, mais frequentemente usadas para realização do diagnóstico de EHNA, são esteatose macrovesicular, balonização dos hepatócitos, inflamação lobular (que, na maior parte dos casos, inclui linfócitos e neutrófilos) e fibrose perissinusoidal em zona 3 (Figura 3). Outros achados também são frequentes, apesar de coadjuvantes: vacuolização glicogênica nuclear, corpúsculos de Mallory-Denk e lipogranulomas. Apesar do espectro similar de alterações, algumas diferenças podem ser observadas na comparação de DHGNA com doença alcoólica: a inflamação lobular é mais leve na maioria dos casos; a identificação de corpúsculos de Mallory-Denk é menos frequente; e quando presentes, costumam ser pouco numerosos. Alguns achados da hepatopatia alcoólica não são habitualmente encontrados na DHGNA: necrose hialina esclerosante, lesão veno-oclusiva e proliferação ductular exuberante são os principais.

Figura 3. Alterações básicas da EHNA; (A) esteatose macrogoticular e significativa balonização dos hepatócitos; (B) além da esteatose e da balonização, identifica-se foco de infiltrado inflamatório misto lobular; (C) fibrose perissinusoidal, corada em azul; (D) fibrose perissinusoidal, mais acentuada junto à veia centrolobular (zona 3); (E) glicogenação dos núcleos dos hepatócitos periportais (núcleos claros); (F) esteatose macrogoticular "pura", sem balonização dos hepatócitos, fibrose ou inflamação lobular significativa (A, B, E e F: H&E; C e D: tricrômico de Masson).

O Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network, composto por numerosos e experientes hepatopatologistas, publicou um sistema de graduação da DHGNA que tem sido bastante aceito na literatura[42]. O sistema inclui um escore de atividade, que varia de 0 a 8, baseado em presença e intensidade de esteatose, balonização e inflamação lobular (Tabela 1). Também está incorporado um sistema de estadiamento da fibrose, conforme aquele previamente proposto por Brunt et al.[3] Não foi definido um limiar com base no qual deve ser feito o diagnóstico de EHNA, mas foi constatado que a maior parte dos patologistas que compuseram o painel o fez quando havia fibrose perissinusoidal ou quando o escore de atividade era igual ou maior do que 5. Os detalhes do

sistema estão expostos na Tabela 1. Ainda que esse conjunto de critérios seja considerado útil, não é adotado de modo universal e, mais recentemente, vários outros grupos propuseram algoritmos com algumas diferenças, merecendo destaque o sistema SAF, proposto pelo consórcio europeu liderado por Pierre Bedossa, que valoriza mais a presença de balonização hepatocelular[74,75].

A variação proposta em nosso meio pelos patologistas do Clube de Patologia Hepática da Sociedade Brasileira de Patologia, exposta na Figura 4, dá maior valor à presença de fibrose: por essa abordagem, a presença de esteatose associada a de padrão perivenular ou perissinusoidal já é considerado quadro suficiente para o diagnóstico de EHNA, mesmo na ausência de balonização hepatocelular ou de exuberante infiltrado inflamatório intraparenquimatoso. De acordo com essa proposição, dentro do contexto clínico adequado, o diagnóstico é feito quando a biópsia hepática mostra esteatose e fibrose perissinusoidal; na ausência de fibrose, a esteatose acompanhada de balonização pelo menos moderada dos hepatócitos também permite o diagnóstico. Na prática, a maioria dos casos que se enquadra na segunda situação tem algum grau de inflamação lobular. Uma vez estabelecido o diagnóstico, é essencial graduar a atividade e a fibrose; para o que, atualmente, usa-se o sistema de graduação de Kleiner et al[42].

Em crianças, tem sido proposta a subdivisão da EHNA em dois subtipos histológicos. O tipo 1 tem achados similares aos identificados na doença do adulto, no qual as alterações são predominantemente lobulares e a fibrose é inicialmente perissinusoidal em zona 3. No tipo 2, além da esteatose, destacam-se inflamação ou fibrose portal, sendo que as alterações lobulares são discretas ou ausentes.

Tratamento

Com relação ao tratamento da DGHNA/EHNA, até o momento não existe terapia comprovada e conclusiva para essa doença, demonstrando a importância de estudos com potenciais agentes terapêuticos nessa área. Por isso, baseia-se no tratamento das condições associadas como obesidade, diabetes melito e hipertrigliceridemia, assim como descontinuação de drogas hepatotóxicas. A recomendação da perda do excesso de peso e exercícios físicos deve ser sempre preconizada, independentemente do grau histopatológico do paciente. A perda de peso gradual leva à melhora da sensibilidade à insulina e pode

Tabela 1. Sistema de graduação proposto pelo Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network[42]

Variável	Escore*	Descrição
Esteatose	0	< 5% dos hepatócitos
	1	5 a 33% dos hepatócitos
	2	> 33% a 66% dos hepatócitos
	3	> 66% dos hepatócitos
Inflamação lobular	0	Sem focos de inflamação
	1	< 2 focos por campo microscópico de 200x
	2	2 a 4 focos por campo microscópico de 200x
	3	> 4 focos por campo microscópico de 200x
Balonização	0	Ausência de balonização
	1	Poucas células balonizadas
	2	Balonização proeminente ou muitas células balonizadas
Fibrose	0	Ausência de fibrose
	1a	Fibrose perissinusoidal leve em zona 3
	1b	Fibrose perissinusoidal moderada em zona 3
	1c	Fibrose portal/periportal
	2	Fibrose portal/periportal e perissinusoidal
	3	Fibrose com septos
	4	Cirrose

* O índice de atividade é gerado pela soma dos escores atribuídos à esteatose, inflamação lobular e balonização (de 0 a 8). A fibrose é estadiada à parte.

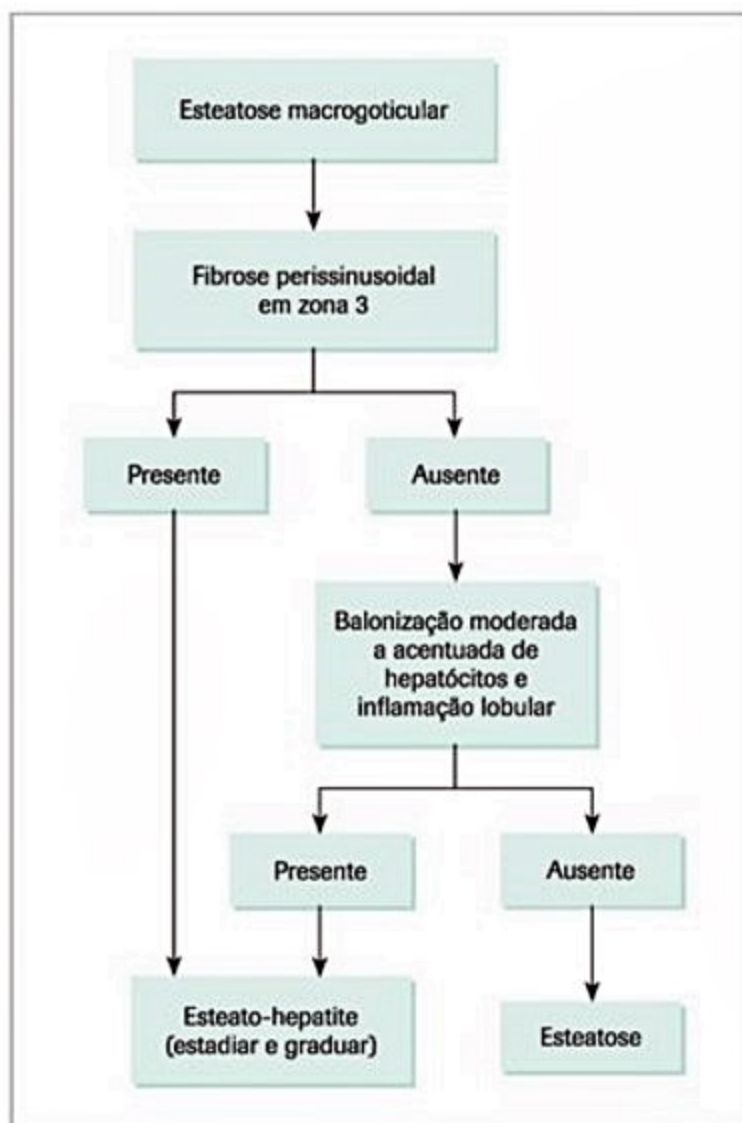



Figura 4. Organograma usado no Grupo de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica do HCFMUSP para o diagnóstico de esteatose e esteato-hepatite.

diminuir a esteatose hepática e o grau de inflamação decorrente. A perda recomendável não deve ser maior do que 230 g/dia (1,6 kg/semana); pois, quando rápida, pode piorar a histologia hepática. Existem poucos estudos publicados relacionando dietas hipocalóricas e DHGNA. Ueno et al.[43] realizaram um estudo prospectivo com 50 pacientes durante três meses, no qual metade recebeu dieta e fez exercícios. Nesse estudo, observou-se melhora histológica apenas da esteatose.

Em pacientes com obesidade mórbida, as cirurgias bariátricas que utilizam *bypass* jejunoileal devem ser evitadas, pois acarretam grande perda de peso rapidamente. Gastroplastias ou bandas ajustáveis devem ser preferidas em pacientes com DHGNA. Em trabalho recente, efetuado pelo Grupo de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica do HCFMUSP, demonstrou-se melhora da histologia hepática após dois anos da cirurgia de Fobi-Capella (gastroplastia redutora com anastomose em Y de Roux) em pacientes com DHGNA. Biópsias hepáticas de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica no momento da cirurgia e após dois anos, com regressão da esteatose e da fibrose, são apresentadas na Figura 5[44].

Em pacientes diabéticos e dislipidêmicos, o controle laboratorial é preconizado, contudo nem sempre reverte a DHGNA.

Diversos agentes com diferentes mecanismos de ação têm sido investigados, refletindo as diferentes vias consideradas importantes na patogênese da DHGNA. As principais linhas de estudo envolvem medicamentos que melhoram a resistência insulínica e diminuem o estresse oxidativo.

Uma metanálise de Musso et al.[45], que avaliou estudos clínicos controlados e aleatorizados no tratamento da DGHNA, concluiu que os tratamentos farmacológicos disponíveis até o momento não mostraram benefício consistente na fibrose hepática, com exceção do telmisartan, um bloqueador do receptor de angiotensina (BRA), porém em um estudo com número limitado de pacientes. É importante lembrar que o receptor de AT1 está presente nas CEH e, quando ativado, estimula a secreção de MEC, proliferação da CEH, liberação de citocinas e fatores de crescimento e inibe a degradação do colágeno, promovendo fibrose hepática[46], não mostrando efeitos benéficos dessa terapêutica na fibrose hepática. Essa ausência de benefício poderia ser atribuída à falta de efetividade dos tratamentos propostos, a uma curta duração dos estudos ou à inclusão de indivíduos com graus leves de fibrose[46].

Figura 5. Efeito da gastroplastia redutora sobre os aspectos histológicos no fígado; (A e B) biópsia intraoperatória, com esteatose macrogoticular grau II e focos de fibrose perisinusoidal; (C e D) biópsia dos dois anos após da cirurgia, em que se observa o desaparecimento da esteatose e da fibrose (A e C: H&E; B e D: tricrômico de Masson). (Material proveniente da Dissertação de Mestrado do Dr. Carlos Kioshi Furuya Jr, aluno pertencente ao Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Gastroenterologia da FMUSP.)

Com relação aos sensibilizadores de insulina, os principais trabalhos clínicos envolveram metformina e os agonistas do PPAR-gama: pioglitazona e rosiglitazona. O efeito benéfico da metformina na fibrose hepática foi demonstrado por Nair et al.[47]. Porém, Omer et al.[48] utilizando metformina *versus* rosiglitazona *versus* metformina + rosiglitazona não mostraram benefícios na fibrose hepática. Em artigos recentes de revisão sobre o papel das glitazonas no tratamento da EHNA, Ratziu et al.[49,50] e Pais et al.[51] relatam que, de maneira geral, os dados de estudos clínicos disponíveis mostram que as glitazonas (pioglitazona e rosiglitazona) não tiveram efeito na fibrose hepática, mesmo por tempo prolongado ou quando a fibrose foi avaliada por micromorfometria, uma técnica mais sensível e quantitativa. Já uma metanálise recente de Mahady et al.[52], que compilou sete estudos clínicos aleatorizados com tiazolidinedionas, concluiu que existe um benefício modesto na fibrose com a pioglitazona ($p = 0,04$). Esses dados mostram que os efeitos dos sensibilizadores de insulina na fibrose da EHNA ainda não estão completamente esclarecidos.

Entre os medicamentos considerados hepatoprotetores/antioxidantes, um dos trabalhos mais mencionados foi o da vitamina E. Sanyal et al.[53], em trabalho duplo-cego randomizado, avaliaram pioglitazona *versus* vitamina E *versus* placebo e não demonstraram que fosse superior ao placebo com relação à balonização hepatocelular e ao índice de atividade inflamatória, porém também sem benefício evidente na fibrose.

O ácido ursodeoxicólico (UDCA) também já foi estudado amplamente com estudos discordantes em relação ao benefício na DHGNA. Inicialmente, foi avaliado na dose de 13 a 15 mg/kg por Lindor et al.[54] e na dose de 12 a 15 mg/kg com vitamina E por Dufour et al.[55], sem efeitos significativos na fibrose. Doses mais elevadas de 28 a 35 mg/kg de UDCA utilizada por Ratziu et al.[56] mostraram melhora em marcadores séricos de fibrose, porém sem dados de histologia hepática. Entretanto, Leuschner et al.[57], em estudo aleatorizado de grande escala, também utilizando doses elevadas de UDCA (23 a 28 mg/kg), não conseguiram demonstrar melhora histológica da fibrose.

N-acetilcisteína, um precursor da glutationa, importante antioxidante intracellular, tem sido testada em estudos-piloto em humanos para tratamento da EHNA, que sugerem melhora das aminotransferases[58]. Posterior-

mente, o Grupo de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica do HCFMUSP publicou estudo-piloto que incluiu 20 pacientes que fizeram uso da N-acetilcisteína 1,2 g/dia associada à metiformina (850 mg a 1 g/dia) por 12 meses, verificando melhora em alguns parâmetros bioquímicos e histológicos (escore de EHNA e fibrose)[59].

Outras drogas também já demonstraram benefícios na redução das aminotransferases em estudos não controlados, contudo, até o momento, não há nenhum estudo clínico randomizado placebo-controlado que tenha demonstrado ação eficaz na melhora histológica da EHNA. Estudos clínicos controlados estão sendo realizados para determinar a terapia medicamentosa na DHGNA.

Doença hepática alcoólica

A associação entre cirrose e álcool é reconhecida desde o século XVIII, quando descrita pelo médico escocês Matthew Baillie. Estudos epidemiológicos subsequentes realizados em vários países, como Estados Unidos, Canadá, França e Suécia, demonstraram uma relação direta entre mortalidade por cirrose hepática e grau de consumo de álcool. Por outro lado, a relação é inversa com o preço das bebidas alcoólicas, fazendo supor que, no Brasil, os números sejam alarmantes, uma vez que a produção de destilados *per capita* é das maiores do mundo, e o preço, sobretudo da cachaça, muito baixo. É interessante notar que, nos períodos de baixo consumo, como durante a guerra na Europa e a lei seca nos Estados Unidos, notou-se queda nos níveis de mortalidade decorrentes da cirrose[60].

O etanol pode produzir efeitos adversos em diversos órgãos, entre eles fígado, esôfago, estômago, intestino, pâncreas, coração e cérebro, prejudicando as principais funções vitais. Desses, o fígado é o mais afetado no organismo, sendo a doença hepática alcoólica (DHA) uma das doenças hepáticas mais comuns do mundo ocidental.

Usualmente, a DHA é dividida em três formas que podem sobrepor-se: esteatose, hepatite alcoólica e cirrose, as quais serão comentadas neste capítulo. Outras lesões hepáticas associadas ao consumo excessivo de álcool têm sido descritas, como fibrose perivenular, hepatite crônica ativa e hepatocarcinoma.

Dados epidemiológicos

O alcoolismo tem sido considerado grande problema de saúde pública no Brasil, principalmente porque a principal bebida alcoólica consumida é o destilado de cana, que apresenta elevado teor alcoólico, baixo custo e é acessível a qualquer faixa etária e classe social. Todavia, o aumento do consumo de bebidas alcoólicas não é particularidade somente do Brasil. Dados estatísticos nos Estados Unidos apontam o consumo de álcool de cerca de metade da população adulta americana; desses 10% dos homens e 3 a 5% das mulheres terão problemas persistentes relacionados ao álcool. Além disso, o alcoolismo é responsável pela morte de 100 mil pessoas anualmente nesse país.

Etiologia

Vários fatores influenciam a gênese das doenças alcoólicas, em geral e, especialmente, nas doenças do fígado. A dose ingerida é o fator mais importante. No homem, sabe-se que doses de 40 a 80 g/dia podem levar à cirrose. As mulheres, apesar de consumirem menos álcool do que os homens, têm um limiar menor de risco para o desenvolvimento de cirrose, de apenas 20 a 60 g/dia[61]. Além disso, a DHA desenvolve-se e progride mais rapidamente na mulher[62]. Entre diversos outros fatores para a maior suscetibilidade feminina à lesão hepática, estão aumento na permeabilidade do tubo digestivo para o álcool, menor atividade da álcool desidrogenase gástrica (ADH) e diminuição na taxa de eliminação do álcool. O tempo total de duração do alcoolismo também é diretamente proporcional ao risco de doença hepática, sendo fator agravante a ingestão regular, eventualmente diária.

O desenvolvimento de doença hepática não está relacionado necessariamente à embriaguez, pois a ingestão alcoólica pode ser distribuída ao longo do dia sem que as concentrações sanguíneas atinjam níveis de embriaguez, escapando até mesmo à detecção por bafômetros. O tipo de bebida não parece ser importante, mas sim a quantidade equivalente de álcool puro ingerida. Os principais fatores de risco para desenvolvimento de DHA estão expostos na Quadro 3.

Fisiopatogênese

Após ingestão, o álcool é absorvido pelas mucosas gástrica (cerca de 75%) e intestinal (25%) por difusão passiva simples sem necessitar de processos de digestão. Pequena quantidade pode ser absorvida pelas membranas das mucosas da boca e do esôfago. A taxa de absorção aumenta com o esvaziamento gástrico acelerado e, também, na ausência de proteínas, gorduras ou carboidratos. Alguns estudos em ratos e no homem demonstram que a fração significativa do álcool ingerido em dose sociais (< 60 g para o sexo masculino e < 40 g para o sexo feminino) não entra na circulação sistêmica, sendo oxidada no estômago. Além disso, uma pequena porcentagem (2 a 10%) é excretada diretamente por pulmões, urina ou suor. Contudo, a maior parte é do etanol (90%), metabolizada a acetaldeído no fígado.

Quadro 3. Principais fatores que afetam a suscetibilidade individual para doença hepática alcoólica
1. Dose ingerida de álcool
2. Tempo de ingestão
3. Padrão de consumo (fora das refeições e múltiplos tipos de bebida)
4. Fatores genéticos
5. Sexo feminino
6. Desnutrição
7. Outras condições associadas à lesão hepática (obesidade, hepatite crônica viral etc.)

No estômago, ocorre o primeiro passo da metabolização do etanol, existindo três isoenzimas de álcool desidrogenase (ADH) gástrica. O metabolismo inicial do álcool no estômago pode sofrer influência quanto a variações sexuais e raciais, variações na barreira de proteção a efeitos sistêmicos e alteração da motilidade dose-dependente. Exemplo disso é que mulheres com idade abaixo de 50 anos apresentam menor atividade da ADH gástrica do que homens na mesma idade. O uso concomitante de gorduras e álcool retarda o esvaziamento gástrico e a absorção do etanol.

No fígado, existem três vias de metabolização do etanol que produzem acetaldeído: ADH no citosol; o sistema oxidativo do etanol no microssomo (MEOS); e catalase nos peroxissomos. Na oxidação do etanol no fígado, o acetaldeído é produzido; e o hidrogênio é transferido do etanol para o cofator dinucleotídeo nicotinamida (NAD), que é convertido para sua forma reduzida (NADH). O acetaldeído perde hidrogênio novamente e é metabolizado a acetato. Assim, a oxidação do etanol produz excesso de NADH e o desbalanço da relação NADH:NAD, alterando a homeostase de redução. Consequentemente, ocorrem distúrbios metabólicos, como hiperlactacidemia, acidose, redução da capacidade renal de excretar ácido, que levam à hiperuricemia secundária. Clinicamente, pode-se observar crises de gota relacionadas à ingestão de álcool. Além disso, o desbalanço NADH:NAD também pode bloquear a gliconeogênese nos indivíduos que já vinham com reservas de glicogênio comprometidas ou com alteração no metabolismo do carboidrato. A hipoglicemia decorrente pode ser grave, levando à morte súbita. Sob algumas condições, o etilismo pode induzir hiperglicemia.

A esteatose hepática pelo álcool resulta de vários fatores metabólicos: desvio de substratos normais do catabolismo para a síntese de lipídeos em razão da geração de excesso de NADH + H^+ pelas duas principais enzimas do metabolismo do álcool (a álcool-desidrogenase e a acetaldeído-desidrogenase); aumento da mobilização da gordura periférica, piora da secreção de lipoproteínas, aumento da captação de lípides circulantes e, principalmente, por redução da oxidação de ácidos gordurosos.

O estresse oxidativo parece ter papel central na lesão determinada pelo álcool[63]. A ingestão alcoólica crônica resulta em indução da CYP2E1 (da família dos citocromos P-450) e, especialmente, na região centrolobular do fígado, o que aumenta a peroxidação lipídica e a produção de EROS. As EROS reagem com proteínas celulares lesando as membranas das organelas e alterando a função dos hepatócitos. A peroxidação lipídica aumenta a produção de outros radicais livres e, consequentemente, a lesão às membranas das células. A indução da CYP2E1 também aumenta a concentração de acetaldeído (o principal metabólito intermediário do álcool na rota de produção de acetato) que, além de também levar à peroxidação lipídica, resulta na produção de adutos proteína-acetaldeído acrescentando um novo elemento à lesão do citoesqueleto e das membranas celulares. Por outro lado, a piora do metabolismo hepático da metionina determinada pelo álcool leva à diminuição da glutationa mitocondrial, prejudicando um importante mecanismo de defesa contra o estresse oxidativo das EROS e do efeito pró-oxidante das citocinas, como o TNF-alfa. Como efeito do estresse oxidativo, a mitocôndria acaba tendo função e estrutura alteradas, criando um ciclo vicioso com mais lesão hepatocitária.

Outros aspectos envolvidos na patogênese da lesão hepática induzida pelo álcool têm sido evidenciados. O aumento da permeabilidade do intestino delgado a endotoxinas (derivados polissacarídeos das paredes de bactérias Gram-negativas) está associado à ingestão alcoólica – essas endotoxinas são capazes de desencadear eventos inflamatórios no fígado, incluindo ativação de células de Kupffer, produção de citocinas e ERO. O papel do sistema imune também não pode ser subestimado[64], inclusive na perpetuação da lesão hepática após a parada da ingestão alcoólica que ocorre em alguns casos. As alterações induzidas tanto pelo álcool quanto pelo acetaldeído nas proteínas hepatocitárias criam novos epítopos contra os quais há reação do sistema imune – baixos títulos de autoanticorpos têm sido frequentemente detectados em pacientes com doença alcoólica; anticorpos contra a membrana hepatocitária e as células citotóxicas para hepatócitos autólogos podem ser demonstrados em todas as fases da DHA.

O papel da desnutrição na iniciação ou no agravamento da DHA merece atenção dos pontos de vistas patogenético e terapêutico. A desnutrição em função de dieta pobre é bem conhecida no alcoólatra, mas desnutrição secundária ocorre em bebedores nos quais a dieta é adequada. Deve-se considerar, no mínimo, que o metabolismo do álcool aumenta as necessidades de nutrientes, como colina e ácido fólico, e que deficiências nutricionais em alcoólatras podem acentuar os efeitos do álcool para cujo metabolismo são necessárias proteínas e enzimas. De outra parte, o modelo do executivo que ingere quantidades elevadas de álcool ao longo do dia demonstra que o álcool pode produzir lesão hepática grave e progressiva em indivíduos que se alimentam regularmente e muito bem. Tudo indica que, acima de determinado nível de ingestão alcoólica diária, não é possível qualquer proteção por fatores dietéticos. Por sua vez, desnutrição secundária à ingesta alcoólica pode ser decorrente de uma série de fatores, incluindo má-absorção por disfunção dos enterócitos, piora da secreção de proteínas pelos hepatócitos e piora do metabolismo hepático das vitaminas.

Experimentos com gêmeos e filhos de alcoólatras que saíram do ambiente familiar e foram adotados por outras famílias demonstram, além de qualquer dúvida, que o alcoolismo na espécie humana tem caráter genético[65]. Por sua vez, o conhecimento da existência de polimorfismo em diversos *loci* dos genes que codificam as enzimas do metabolismo do álcool pode, pelo menos em parte, explicar a heterogeneidade das lesões hepáticas em pessoas que consomem álcool. No entanto, apesar de alguns estudos terem resultados promissores (p. ex., mostrando que a heterozigozidade do alelo c2 da CYP2E1 pode ser fator de

risco de DHA, na Itália), os resultados de algumas coortes relacionando as variações dessas enzimas com o desenvolvimento da DHA não têm sido consistentes[66].

Quadro clínico e diagnóstico

A DHA tem maior prevalência em indivíduos acima da quarta década de vida, podendo ocorrer em pessoas mais jovens. As mulheres apresentam maior suscetibilidade em desenvolver dano hepático pelo etanol com maior gravidade, mesmo com volumes de álcool menores comparados ao dos homens e em períodos mais curtos de uso do álcool. As mulheres também apresentam índices de mortalidade por cirrose alcoólica mais elevados do que homens[62]. A maior prevalência de doença grave nas mulheres poderia ser explicada por menor atividade da ADH gástrica e maior etanolemia, menor água corpórea e maior predisposição a doenças autoimunes, o que facilitaria a lesão parenquimatosa induzida pelo álcool e seus metabólitos. Doses de 40 a 80 g de etanol/dia no homem podem levar à cirrose; já em mulheres, apenas 20 a 60 g de etanol/dia constituem risco para desenvolvimento de cirrose.

A esteatose hepática é a lesão hepática álcool-induzida mais frequente e usualmente segue a ingestão leve a moderada de álcool. Cerca de 90% dos alcoolistas desenvolvem esteatose[67], que é completamente reversível com a abstinência (desaparece em duas a quatro semanas). Apesar de classicamente considerada uma forma benigna de doença hepática alcoólica, cerca de 10 a 15% dos portadores de esteatose terão evolução para cirrose[68]. Ao contrário da DHGNA, em que a maioria dos pacientes é assintomática, os pacientes com DHA podem apresentar anorexia, náuseas, vômitos e dor abdominal no epigástrio e no hipocôndrio direito, embora alguns possam ser assintomáticos como na DHGNA. No exame físico, observa-se hepatomegalia em grande número de casos, icterícia em 15% dos pacientes e sinais de desnutrição e carência vitamínica. Nos exames laboratoriais, observa-se elevação da gama-GT em todas as formas de DHA.

Contudo, embora a gama-GT tenha elevada sensibilidade entre os marcadores de alcoolismo, pode se elevar em muitas outras condições, como em DHGNA, hepatite C, obesidade, drogas indutoras do sistema enzimático do citocromo P450, como anticonvulsivantes, aminofilina, digitálicos, diabetes, pancreatites e insuficiência cardíaca, entre outras. Os níveis de gama-GT podem permanecer discretamente elevados se houver alguma hepatopatia crônica; e a abstinência é acompanhada da redução progressiva da gama-GT sérica, normalizando-se ao fim de seis a oito semanas.

Outra enzima que se eleva com frequência no alcoolismo é a AST, que costuma estar mais elevada do que a ALT, sendo a relação AST/ALT maior do que 2 altamente indicativa de DHA. O volume corpuscular médio (VCM) encontra-se elevado em alcoolistas e hepatopatas sem anemia. Isso ocorre por diversos fatores, entre eles hemólise, deficiência de folato e toxicidade direta do álcool sobre a medula. A sensibilidade é de cerca de 30% e a especificidade, em torno de 95%. O valor preditivo positivo é de 70%, e esse valor aumenta para 85% se houver diminuição após dez dias de abstinência alcoólica. O VCM normaliza-se após três a quatro meses de abstinência e volta a se elevar se houver recaída. Histologicamente, a esteatose apresenta-se, inicialmente, com padrão microvesicular (que aparece como gotículas de gordura ligadas à membrana do retículo endoplasmático), evoluindo para a forma macrovesicular com a continuidade da ingesta. Nas formas mais leves, a lesão aparece na região centrolobular, mas pode acometer todo o ácido hepático.

A hepatite alcoólica (ou, mais precisamente, esteato-hepatite alcoólica) é a lesão mais típica da doença hepática produzida pelo álcool e está presente em 10 a 35% dos alcoolistas[36]. É, por vezes, chamada hepatite aguda alcoólica, designação de inspiração puramente clínica, já que o quadro clínico inclui febre, colestase, leucocitose no sangue periférico e muitas outras manifestações de doenças agudas. Os sintomas surgem, em geral, após o aumento recente da ingestão alcoólica. Os pacientes apresentam anorexia, astenia, perda de peso, dor abdominal no hipocôndrio direito, náuseas, vômitos e icterícia.

A forma grave pode cursar com hemorragia digestiva alta por sangramento de varizes esôfago-gástricas, encefalopatia hepática, ascite, uremia e insuficiência hepática, podendo evoluir para óbito rapidamente. No exame físico, alguns sinais periféricos de insuficiência hepática e hipertensão portal podem estar presentes, entre eles eritema palmar, ginecomastia, aranhas vasculares, circulação colateral visível no abdome, hepatoesplenomegalia, edema de membros inferiores e febre (Quadro 4).

Os exames laboratoriais são semelhantes aos descritos para esteatose hepática; contudo, existe maior gravidade, com elevação significativa da AST, gama-GT, fosfatase alcalina, associados a alterações no tempo de protrombina, albumina e bilirrubinas, configurando disfunção hepática (Tabela 4). Também na hepatite alcoólica, observa-se leucocitose com neutrofilia no sangue periférico. A função discriminante de Maddrey et al.[69] (4,6 x tempo de protrombina em segundos + bilirrubina total em mg/dL) tem sido utilizada para determinar prognóstico da hepatite alcoólica; quando maior de 32 denota doença hepática grave com índice de mortalidade superior a 40% em quatro semanas.

Os principais achados histológicos da hepatite alcoólica são balonização e focos de necrose dos hepatócitos, presença de corpúsculos de Mallory-Denk (depósito eosinofílico com aspecto floculado irregular no citoplasma dos hepatócitos), infiltrado inflamatório lobular rico em neutrófilos (especialmente ao redor dos hepatócitos com corpúsculos de Mallory-Denk, configurando a chamada satelitose) e fibrose perivenular e perissinusoidal, além de esteatose. Os corpúsculos de Mallory-Denk, ao contrário da esteatose, persistem nos hepatócitos por muitos meses. Um achado adicional da hepatite alcoólica é a necrose hialina esclerosante, caracterizada pela presença de necrose extensa de hepatócitos perivenulares e associada com o desenvolvimento da fibrose perivenular descrita a seguir.

Quadro 4. Quadro clinicolaboratorial de pacientes com doença hepática alcoólica

Sintomas e exame físico	Laboratório
▪ Dor no quadrante superior direito do abdome, anorexia, náuseas e vômitos ▪ Sinais de desnutrição ▪ Hepatomegalia > 90% ▪ Icterícia ▪ Esplenomegalia ▪ *Spiders* ▪ Eritema palmar ▪ Ginecomastia ▪ Hematêmeses ▪ *Flapping*, confusão mental (quadros graves de hepatite alcoólica)	▪ Elevação da gama-GT (4-6x) ▪ Elevação da AST (2-4x) ▪ Elevação da ALT em menor grau que a AST (diferindo da esteato-hepatite não alcoólica) ▪ Relação AST/ALT > 2 ▪ Elevação da fosfatase alcalina (principalmente hepatite alcoólica) ▪ VCM > 100 ▪ Leucocitose com neutrofilia (hepatite alcoólica) ▪ TP < 70% e albumina < 3,5 (disfunção hepática na hepatite alcoólica ou cirrose alcoólica descompensada)

A probabilidade de desenvolvimento de cirrose em pacientes com hepatite alcoólica é de cerca de 10 a 20% ao ano. Aproximadamente 70% deles se tornarão cirróticos[70].

Na doença alcoólica do fígado, sobretudo na hepatite alcoólica, o padrão da fibrose é caracterizado pela deposição de colágeno I já nas fases iniciais[71]. Sua localização é, primariamente, perivenular, tendendo a envolver os hepatócitos da zona III do ácino de Rapapport, que pode, às vezes, ser muito intensa e levar à estenose das vênulas hepáticas, resultando em síndrome de padrão veno-oclusivo com hipertensão portal pós-sinusoidal. Há, também, a fibrose perissinusoidal com padrão em tela de galinheiro que se desenvolve tanto na hepatite alcoólica como juntamente com a fibrose perivenular da necrose hialina esclerosante. Na evolução da hepatite alcoólica, o colágeno passa a depositar-se também nos espaços-porta, estabelecendo-se pontes porta-centro que, sofrendo rápida retração cicatricial, incorporam a vênula hepática terminal aos tratos portais, lesão também conhecida como extinção do parênquima, cuja história natural é atribuída em grande parte à lesão venular centilobular.

Cabe ao patologista avaliar a gravidade da doença hepática alcoólica com base nos achados histológicos que servem também para estabelecer prognóstico e expectativa de vida, além dos dados clínicos e laboratoriais. É importante estadiar a esteato-hepatite alcoólica, já que as curvas de sobrevida encerram prognóstico pior quanto mais avançada a fase da doença hepática alcoólica:

1. Fibrose limitada à zona 3 dos ácinos, quase exclusivamente perivenulares, com discreto ou nenhum comprometimento dos espaços-porta.
2. Envolvimento mais extenso dos lóbulos partindo da lesão perivenular e perissinusoidal e já formando septos que unem estruturas vasculares adjacentes entre si.
3. Acentuada alteração estrutural, com septos centro-porta abundantes, esboçando alguns nódulos. Embora próximo da fase cirrótica, neste estádio é ainda possível identificar-se com clareza algumas vênulas centrolobulares e espaços-porta.
4. Cirrose hepática.

A cirrose alcoólica é a forma final e, possivelmente, irreversível de doença hepática alcoólica (Figura 6) que evolui de forma lenta e insidiosa, e cuja incidência oscila entre 12 e 30%. Quando presentes, os principais sintomas são icterícia, hematêmese, melena, anorexia, ascite, impotência, perda de peso, confusão mental, tremores nas mãos, irritabilidade, perda de memória e convulsão. Estigmas de insuficiência hepática e hipertensão portal mais frequentemente do que em outras hepatopatias crônicas. Nos exames laboratoriais, observam-se com mais frequência hipoalbuminemia, alargamento no tempo de protrombina, deficiência do fator V e icterícia (demonstram disfunção hepática), além de anemia, uremia e elevação das enzimas hepáticas. Na histopatologia, inicialmente o fígado está aumentado de volume e com aspecto esteatótico; mas, ao longo dos anos, torna-se retraído, acastanhado e firme.

Essa fase da doença desenvolve-se mais rapidamente na presença de hepatite alcoólica. A cirrose micronodular é o padrão mais visto em associação com o álcool, sendo caracterizada pela presença de nódulos regenerativos de tamanho relativamente uniforme, em torno de 3 mm de diâmetro. A cirrose, no entanto, pode tornar-se macrono-

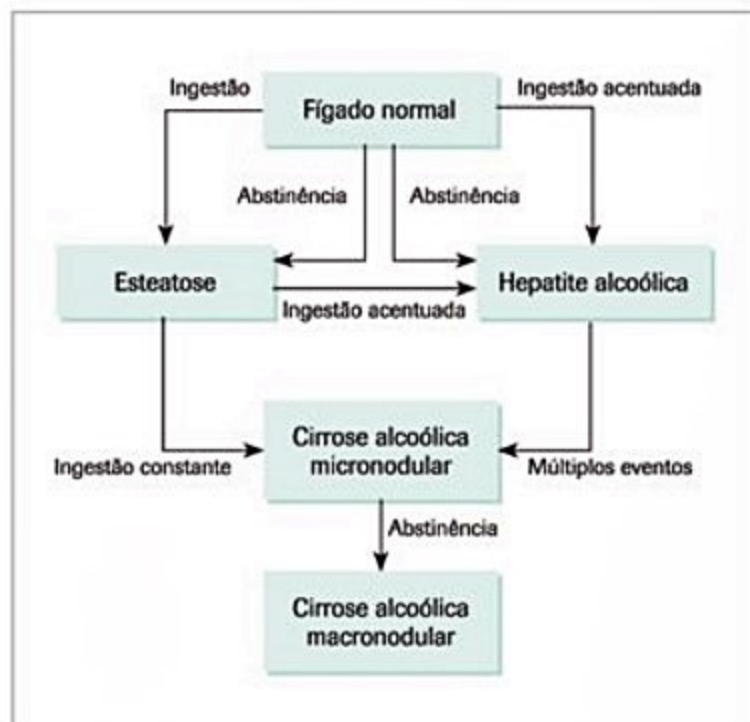



Figura 6. Formas evolutivas da doença hepática alcoólica.

dular, em especial em pacientes que param de beber. A associação entre consumo crônico de álcool e desenvolvimento de cirrose e da cirrose com o desenvolvimento de câncer é bem documentada. No entanto, uma correlação direta entre consumo de álcool e carcinoma hepatocelular ainda não está bem estabelecida, especialmente por causa da associação de outros possíveis agentes transformadores (coinfecção com vírus, alta frequência de tabagismo nos pacientes alcoolistas)[72].

O Quadro 5 mostra os tipos de lesão hepática encontrados em 97 autópsias de alcoólatras crônicos. Em outro estudo, os autores do capítulo analisaram 122 biópsias de fígado com doença alcoólica, correspondendo a 3,5% de 3.480 biópsias hepáticas recebidas na Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP de 1986 a 1991.

Predominaram indivíduos do sexo masculino (81,2%), com idade média ao redor de 45 anos, sendo 9,3% positivos para AgHBs. Tal percentual, bem acima da prevalência de 1,1% encontrada entre doadores de sangue na cidade de São Paulo, é confirmado por outros estudos em que valores em torno de 10% resultam de promiscuidade entre alcoólicos crônicos e frequentes manipulações terapêuticas, entre as quais transfusão de sangue.

Tratamento

A principal medida terapêutica para DHA é a abstenção alcoólica, que deve ser preconizada em todos os casos, embora a abstinência etílica não impeça a progressão para óbito em muitos pacientes com cirrose descompensada já instalada ou hepatite alcoólica grave. Todavia, a cessação do consumo do etanol pode melhorar a função hepática, reduzindo ascite, risco de hematêmese e síndrome hepatorrenal, melhorando a sobrevida.

Além da abstinência, deve ser preconizado o tratamento de suporte para infecções, hemorragia digestiva do trato gastrintestinal, ascite, encefalopatia hepática e síndrome hepatorrenal. Outro aspecto importante a ser comentado é o aporte nutricional a ser oferecido ao paciente etilista crônico, já que a maioria é desnutrida e portadora de deficiências vitamínicas. A manutenção do balanço nitrogenado positivo e o adequado aporte nutricional constituem medidas vitais para esses pacientes.

Hepatite alcoólica é uma das formas mais graves da DHA associada a alta morbidade e mortalidade. Pacientes hospitalizados com hepatite alcoólica com icterícia e coagulopatia apresentam mortalidade acima de 50%[69]. A abstinência etílica não é suficiente para melhorar a morbimortalidade na maioria dos casos de hepatite alcoólica. Embora há mais de 30 anos existam estudos clínicos para tratamento nessa área, o tratamento farmacológico para hepatite alcoólica permanece ainda controverso e sujeito à investigação. O uso de corticosteroide é ainda controverso pelo número pequeno de pacientes nos estudos e por falhas metodológicas, em algumas metanálises, tem demonstrado algum benefício em pacientes com função discriminante de Maddrey maior do que 32 que apresentem encefalopatia hepática e não tenham tido hemorragia digestiva gastrintestinal[66,73].

Recentemente, novas opções têm sido motivo de investigação como o uso de pentoxifilina e infliximabe para inibir ou neutralizar a produção de TNF, bastante exacerbada na hepatite alcoólica. Contudo, estudos duplos-cegos controlados estão ainda em andamento para ratificar tais possibilidades terapêuticas.

Quadro 5. Lesões hepáticas em 97 autópsias de pacientes alcoólatras do HCFMUSP

Esteatose	48,4%
Fígado sem alterações	23,3%
Hepatite alcoólica	10,6%
Cirrose hepática	5,3%
Outros achados	12,4%

Considerações finais

Doença hepática gordurosa não alcoólica

A DHGNA abrange amplo espectro de doença, desde esteatose simples sem sinais inflamatórios até esteato-hepatite e fibrose, que podem evoluir para cirrose.

A DHGNA é considerada uma epidemia no mundo ocidental, representando a forma mais comum de doença hepática. Constitui a manifestação hepática da síndrome metabólica (obesidade, diabetes melito tipo 2 ou resistência insulínica, adiposidade visceral, dislipidemia e hipertensão arterial).

Outros fatores, como nutrição parenteral total prolongada, desnutrição, perda de peso rápida e acentuada, uso de drogas como amiodarona, corticosteroide, tamoxifeno, lipodistrofias, abetalipoproteinemia, doença de Wilson e exposição ocupacional de substâncias voláteis tóxicas, também constituem fatores de risco para o desenvolvimento da DHGNA.

A fisiopatogênese da DHGNA baseia-se na teoria dos dois *hits*, segundo a qual a resistência insulínica seria a condição inicial (*first hit*) para o acúmulo de ácidos graxos no hepatócito (esteatose) e o estresse oxidativo como segundo estímulo (*second hit*) para o desenvolvimento de inflamação e fibrose (esteato-hepatite).

Os pacientes com DHGNA geralmente são assintomáticos e descobrem a doença por elevação das aminotransferases (ALT, AST) ou por USG de abdome.

O diagnóstico definitivo de EHNA é histopatológico, sendo as principais alterações a esteatose macrogoticular, a balonização hepatocelular e o infiltrado inflamatório misto lobular. Fibrose, corpúsculos de Mallory-Denk e necrose podem estar presentes, mas não são obrigatórios.

O tratamento atual da DHGNA baseia-se no tratamento de componentes da síndrome metabólica, como perda de peso, incentivo à atividade física, drogas para reduzir resistência insulínica, drogas anti-hipertensivas e drogas hipolipemiantes. Potenciais terapias incluindo an-

tioxidantes, anti-inflamatórios, inibidores da apoptose, pró- e prebióticos e agonistas dos PPAR, merecem ainda comprovação científica.

DHA

A associação entre cirrose hepática e consumo de etanol tem sido bem estabelecida há décadas. Tem-se demonstrado uma relação direta entre mortalidade por cirrose hepática e grau de consumo de álcool.

A DHA é uma das doenças hepáticas mais comuns do mundo ocidental, sendo suplantada recentemente somente pela DHGNA. O alcoolismo é responsável pela morte de 100 mil pessoas nos Estados Unidos e no Brasil constitui um grande problema de saúde pública.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DHA são: dose ingerida de álcool superior a 40 g/dia no sexo feminino e 60 g/dia no sexo masculino; tempo de ingestão maior que 10 anos; padrão de consumo (fora das refeições e múltiplos tipos de bebida); fatores genéticos; sexo feminino; desnutrição; outras condições associadas à lesão hepática (obesidade, hepatite crônica viral etc.).

O estresse oxidativo parece ter papel central na lesão determinada pelo álcool, pois a ingestão etílica crônica resulta em indução significativa da CYP2E1 (da família dos citocromos P-450), o que aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e a peroxidação lipídica, seguidas de ativação de citocinas pró-inflamatórias e células produtoras de fibrose.

A endotoxemia consequente ao aumento da permeabilidade do intestino delgado está associada à ingestão alcoólica – essas endotoxinas são capazes de desencadear eventos inflamatórios no fígado, incluindo ativação de células de Kupffer, produção de citocinas e de ERO.

A esteatose hepática é a lesão hepática álcool-induzida mais frequente e usualmente segue a ingestão leve a moderada de álcool. Apesar de classicamente considerada uma forma "benigna" de doença hepática alcoólica, cerca de 10 a 15% dos portadores de esteatose terão evolução para cirrose.

A hepatite alcoólica (ou, mais precisamente, a esteato-hepatite alcoólica) é a lesão mais típica da doença hepática produzida pelo álcool e está presente em 10 a 35% dos alcoolistas. É uma das formas mais graves da DHA, associada a alta morbidade e mortalidade. Pode cursar com hemorragia digestiva alta por sangramento de varizes esôfago-gástricas, encefalopatia hepática, ascite, uremia e insuficiência hepática, podendo evoluir para óbito rapidamente. Os principais achados histológicos da hepatite alcoólica são balonização e focos de necrose dos hepatócitos, presença de corpúsculos de Mallory-Denk, infiltrado inflamatório lobular rico em neutrófilos e fibrose perivenular e perissinusoidal, além de esteatose.

A cirrose alcoólica é a forma final e possivelmente irreversível de DHA, que evolui de forma lenta e insidiosa, tendo a incidência oscilando entre 12 e 30%. Quando presentes os principais sintomas são icterícia, hematêmese, melena, anorexia, ascite, impotência, perda de peso, confusão mental, tremores nas mãos, irritabilidade, perda de memória e convulsão.

A principal medida terapêutica para DHA é a abstenção alcoólica, que deve ser preconizada em todos os casos, embora em muitos pacientes com cirrose descompensada já instalada ou hepatite alcoólica grave, a abstinência etílica não impeça a progressão para óbito. O tratamento de suporte para as infecções, hemorragia digestiva do trato gastrintestinal, ascite, encefalopatia hepática, síndrome hepatorrenal e desnutrição deve ser preconizado.

O uso de corticosteroide pode ser aventado em casos graves de hepatite alcoólica que apresentem encefalopatia hepática, função discriminante de Maddrey > 32 e sem evidência de hemorragia gastrintestinal.

Potenciais terapias incluindo inibidores do TNF-alfa, como pentoxifilina, infliximabe e etanercepte, estão ainda sob investigação e merecem comprovação científica.

Referências bibliográficas

1. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology. 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112.
2. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2008;134(6):1682-98.
3. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol. 1999;94(9):2467-74.
4. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis. 2010;28(1):155-61.
5. Cotrim HP, Parise ER, Oliveira CP, Leite N, Martinelli A, Galizzi J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Brazil. Clinical and histological profile. Ann Hepatol. 2011;10(1):33-7.
6. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004;40(6):1387-95.
7. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-8.
8. Zafrani ES. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging pathological spectrum. Virchows Arch. 2004;444(1):3-12.
9. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. Semin Liver Dis. 2001;21(1):17-26.
10. Duan XY, Zhang L, Fan JG, Qiao L. NAFLD leads to liver cancer: do we have sufficient evidence? Cancer Lett. 2014;345(2):230-4.
11. Naik A, Košir R, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. Genomics. 2013;102(2):84-95.
12. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol. 2006;40(Suppl 1):S17-29.
13. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2002;122(6):1649-57.
14. Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. J Lipid Res. 2009;50(Suppl):S74-79.
15. Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, Cagampang FR, Ahmed MH. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. Clin Sci (Lond). 2009;116(7):539-64.
16. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology. 1998;114(4):842-5.
17. Feldstein AE. Novel insights into the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 2010;30(4):391-401.
18. Koek GH, Liedorp PR, Bast A. The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis. Clin Chim Acta. 2011;412(15-16):1297-305.
19. Albano E, Mottaran E, Vidali M, Reale E, Saksena S, Occhino G, et al. Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis. Gut. 2005;54(7):987-93.
20. Oliveira CP, da Costa Gayotto LC, Tatai C, Della Bina BI, Janiszewski M, Lima ES, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, in rats fed with a choline-deficient diet. J Cell Mol Med. 2002;6(3):399-406.
21. Zamara E, Novo E, Marra F, Gentilini A, Romanelli RG, Caligiuri A, et al. 4-Hydroxynonenal as a selective pro-fibrogenic stimulus for activated human hepatic stellate cells. J Hepatol. 2004;40(1):60-8.
22. Farrell GC, George J, Hall PM, McCullough AJ, editors. Fatty liver disease: NASH and related disorders. Blackwell Publishing; 2005.
23. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(3):202-8.

24. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. Dig Dis Sci. 2000;45(10):1929-34.
25. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2005;11(2):255-9.
26. Charlton M, Angulo P, Chalasani N, Merriman R, Viker K, Charatcharoenwitthaya P, et al. Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2008;47(2):484-92.
27. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2002;23(5):599-622.
28. Rabelo F, Oliveira CP, Faintuch J, Mazo DF, Lima VM, Stefano JT, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in steatosis and steatohepatitis. Obes Surg. 2010;20(7):906-12.
29. Goel R, Boylan B, Gruman L, Newman PJ, North PE, Newman DK. The proinflammatory phenotype of PECAM-1-deficient mice results in atherogenic diet-induced steatohepatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;293(6):G1205-14.
30. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2006;44(1):27-33.
31. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. Nat Med. 2000;6(9):998-1003.
32. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology. 2001;120(5):1183-92.
33. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, Taniai M, Burgart LJ, Lindor KD, Gores GJ. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2003;125(2):437-43.
34. Feldstein AE, Canbay A, Guicciardi ME, Higuchi H, Bronk SF, Gores GJ. Diet associated hepatic steatosis sensitizes to Fas mediated liver injury in mice. J Hepatol. 2003;39(6):978-83.
35. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, Li D, Satomura S, Lindor K. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2005;25(4):779-86.
36. Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki H. Serum type III procollagen peptide, type IV collagen 7S domain, central triple-helix of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic viral liver disease: relationship to liver histology. Hepatology. 1994;20(4 Pt 1):780-7.
37. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al.; European Liver Fibrosis Group. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. Gastroenterology. 2004;127(6):1704-13.
38. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. BMC Gastroenterol. 2006;6:6.
39. Chai JW, Lin YC, Chen JH, Wu CC, Lee CP, Chu WC, Lee SK. In vivo magnetic resonance (MR) study of fatty liver: importance of intracellular ultrastructural alteration for MR tissue parameters change. J Magn Reson Imaging. 2001;14(1):35-41.
40. Van Beers BE, Materne R, Annet L, Hermoye L, Sempoux C, Peeters F, et al. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit. Magn Reson Med. 2003;49(4):692-9.
41. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2005;128(2):343-50.
42. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41(6):1313-21.
43. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. J Hepatol. 1997;27(1):103-7.
44. Furuya CK Jr., de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda M, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(4):510-4.
45. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;52(1):79-104.
46. Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. Clin Liver Dis. 2008;12(4):825-52, ix.
47. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. Aliment Pharmacol Ther. 2004;20(1):23-8.
48. Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, Yilmaz F, Batur Y, Yilmaz C, Akarca U. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(1):18-23.
49. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. Hepatology. 2010;51(2):445-53.
50. Ratziu V, Pienar L. Pharmacological therapy for non-alcoholic steatohepatitis: How efficient are thiazolidinediones? Hepatol Res. 2011;41(7):687-95.
51. Pais R, Moraru I, Ratziu V. Glitazones for human nonalcoholic steatohepatitis. Therap Adv Gastroenterol. 2011;4(5):325-34.
52. Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta analysis. J Hepatol. 2011;55(6):1383-90.
53. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al.; NASH CRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010;362(18):1675-85.
54. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. Hepatology. 2004;39(3):770-8.
55. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al.; Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(12):1537-43.
56. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, et al.; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2011;54(5):1011-9.
57. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rössle M, Cordes HJ, et al.; NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology. 2010;52(2):472-9.
58. Baumgardner JN, Shankar K, Hennings L, Albano E, Badger TM, Ronis MJ. N-acetylcysteine attenuates progression of liver pathology in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. J Nutr. 2008;138(10):1872-9.
59. de Oliveira CP, Stefano JT, de Siqueira ER, Silva LS, de Campos Mazo DF, Lima VM, et al. Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Hepatology Res. 2008;38(2):159-65.
60. Mann RE, Smart RG, Anglin L, Adlaf EM. Reductions in cirrhosis deaths in the United States: associations with per capita consumption and AA membership. J Stud Alcohol. 1991;52(4):361-5.
61. Sato N, Lindros KO, Baraona E, Ikejima K, Mezey E, Järveläinen HA, Ramchandani VA. Sex difference in alcohol-related organ injury. Alcohol Clin Exp Res. 2001;25(5 Suppl ISBRA):40S-45S.
62. Muller C. Liver, alcohol and gender. Wien Med Wochenschr. 2006;156(19-20):523-6.
63. Dey A, Cederbaum AI. Alcohol and oxidative liver injury. Hepatology. 2006;43(2 Suppl 1):S63-74.
64. Thiele GM, Freeman TL, Klassen LW. Immunologic mechanisms of alcoholic liver injury. Semin Liver Dis. 2004;24(3):273-87.
65. Lessov-Schlaggar CN, Pang Z, Swan GE, Guo Q, Wang S, Cao W, et al. Heritability of cigarette smoking and alcohol use in Chinese male twins: the Qingdao twin registry. Int J Epidemiol. 2006;35(5):1278-85.
66. Willner IR, Reuben A. Alcohol and the liver. Curr Opin Gastroenterol. 2005;21(3):323-30.
67. Stickel F, Schuppan D, Hahn EG, Seitz HK. Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. Gut. 2002;51(1):132-9.
68. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet. 1995;346(8981):987-90.
69. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology. 1978;75(2):193-9.
70. Diehl AM. Alcoholic liver disease: natural history. Liver Transpl Surg. 1997;3(3):206-11.
71. Siegmund SV, Brenner DA. Molecular pathogenesis of alcohol-induced hepatic fibrosis. Alcohol Clin Exp Res. 2005;29(11 Suppl):102S-109S.
72. McKillop IH, Schrum LW. Alcohol and liver cancer. Alcohol. 2005;35(3):195-203.
73. Vuittonet CL, Halse M, Leggio L, Fricchione SB, Brickley M, Haass-Koffler CL, et al. Pharmacotherapy for alcoholic patients with alcoholic liver disease. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(15):1265-76.
74. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Hepatology. 2012 Nov;56(5):1751-9.
75. Bedossa P; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2014;60(2):565-75.

Doenças Hepáticas Causadas por Bactérias, Parasitas e/ou Fungos

Wanda Regina Caly
Alberto Queiroz Farias
Fabiola Rabelo
Daniel Machado Baptista
Flair José Carrilho

SUMÁRIO

Introdução

Vários agentes infecciosos bacterianos, fúngicos e parasitários podem comprometer o fígado, que, situado entre o sistema venoso portal e a circulação sistêmica, constitui a verdadeira porta de entrada para o meio interno.

As bactérias e os vírus são os agentes infecciosos que mais frequentemente atingem o fígado. Entre todas as doenças hepáticas, a mais comum é a hepatite viral, já amplamente discutida em outro capítulo. Assim, além das bactérias e vírus, outros agentes infecciosos podem causar várias doenças hepáticas, locais e sistêmicas, como as decorrentes das infecções por fungos ou parasitas, que podem acarretar danos ao sistema hepatobiliar, produzindo quadro clínico que vai desde alterações clínicas discretas até formas graves, seja por grau de insuficiência hepática e/ou de disseminação sistêmica da infecção. Verificando-se o enorme número de agentes infecciosos capazes de levar à doença hepática, neste capítulo, serão abordados alguns agentes infecciosos mais frequentes e de maior relevância.

No Quadro 1, encontram-se os agentes infecciosos que acometem o fígado, de acordo com a classe em que se inserem. Os Quadros 2, 3 e 4 mostram os protozoários, os helmintos e os fungos que podem levar à doença hepática com mais frequência, respectivamente.

Quadro 1. Bactérias relacionadas às infecções hepáticas

Bacilos Gram-negativos	*E. coli, Shiguella, Salmonella typhi*
Outros bacilos Gram-negativos	*Donovania granulomatis, Pasteurella tularensis, Brucella suis, Brucella mellitensis, Brucella abortus, Brucella canis*
Bacilos Gram-positivos	*Clostridium welchii*
Cocos Gram-negativos	*Neisseria gonorrhoeae*
Cocos Gram-positivos	*Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus*
Espiroquetas	*Treponema pallidum, Borrelia recurrentis, Leptospira interrogans*
Micobacteria	*Mycobacterium tuberculosis*
Riquetsias (febre Q)	*Coxiella burnetii*

Quadro 2. Protozoários que podem levar à doença hepática

Agente	Doença
Entamoeba histolytica	Amebíase
Leishmania donovani	Calazar
Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale	Malária
Toxoplasma gondii	Toxoplasmose

Quadro 3. Helmintos que podem levar à doença hepática

Helmintos	Doenças
Ascaris lumbricoides	Ascaridíase
Strongyloides stercolaris	Estrongiloidíase
Clonorchis sinensis	Fasciolíase
Echinococcus granulosus	Hidatidose
Toxocara canis	Larva migrans visceral
Capillaria philippinensis	Capilaríase
Schistosoma mansoni, Schistosoma japonicum	Esquistossomose

Quadro 4. Fungos que podem levar à doença hepática

Fungo	Micose
Histoplasma capsulatum	Histoplasmose
Paracoccidioides brasiliensis	Blastomicose
Cryptococcus neoformans	Criptococose
Candida albicans	Monilíase
Coccidioides immitis	Coccidioidomicose

Doenças hepáticas causadas por bactérias

Abscesso piogênico hepático

Diferentemente do que ocorria há cerca de duas décadas, atualmente a maioria dos abscessos piogênicos ocorre em pacientes mais idosos, em torno dos 50 anos de idade, que apresentam uma doença do trato biliar, mais comumente colangite, colecistite ou antecedente de cirurgia hepatobiliar, podendo também surgir em decorrência de trauma abdominal, contuso ou penetrante[1]. O abscesso piogênico hepático (APH), menos comum nos dias atuais, provém de um foco infeccioso intra-abdominal, como apendicite, diverticulite e peritonite, por meio de bacteremias, atingindo o fígado, portanto, a via hematogênica. Atualmente, as causas mais comuns de APH são: *stents,* obstrução das vias biliares e manipulação cirúrgica. A via hematogênica é também a que leva ao desenvolvimento do APH proveniente de infecções em outros locais mais distantes, por exemplo, a endocardite bacteriana[2].

Vale salientar o fato de que em quase 50% das vezes não se consegue encontrar o foco de infecção primário[1]; sendo importante, nessas ocasiões, pesquisar também doença periodontal grave, apontada como possível fonte de infecção[3].

Epidemiologia e etiologia

A frequência de abscessos piogênicos em pacientes hospitalizados gira em torno de 0,29 a 1,47%, com uma taxa de acometimento do sexo feminino/masculino de 2,5:1[4]. A maioria dos abscessos piogênicos é polimicrobiana, sendo que a maior parte das hemoculturas revelam o isolamento de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas aeróbias, assim como de anaeróbios. O Quadro 5 mostra as bactérias isoladas em abscesso piogênico.

Fisiopatologia e classificação

O APH pode resultar de sangue infectado, que pode chegar ao fígado através da artéria hepática, veia porta, via biliar, pós-trauma abdominal, flebites ou, algumas vezes, de origem desconhecida. Verifica-se que algumas condições patológicas imunossupressoras favorecem o surgimento do abscesso hepático, como é o caso de pacientes portadores de diabete melito, doenças linfoproliferativas, aids, uso de drogas imunossupressoras, cirrose hepática e outras[5,6].

Anatomicamente, os abscessos hepáticos podem ser classificados em:

- Únicos e grandes.
- Múltiplos, de tamanhos variados, em um ou mais lobos hepáticos.
- Múltiplos microabscessos.
- Abscessos multiloculados.
- Formas associadas.

Outra classificação pode ser feita de acordo com a via de origem da infecção hepática, a saber:

- Vias biliares: habitualmente são originados de colangite ascendente, decorrente de doenças biliares benignas ou malignas, por exemplo, colecistite, estenoses biliares, colangite esclerosante primária, neoplasias de vias biliares ou justa-ampulares. Nessas ocasiões, geralmente apresentam-se como microabscessos.
- Veia porta: os focos infecciosos mais frequentes que levam bactérias ao fígado por essa via são apendicites, diverticulites, doença inflamatória intestinal, abscessos intraperitoniais, doenças proctológicas infectadas. Os abscessos oriundos dessa via podem ser únicos, múltiplos ou multiloculados.
- Artéria hepática: os abscessos originados por essa via, em geral, são provenientes de sepse, infecções pulmonares e urinárias, endocardite bacteriana, osteomielite, infecções pós-queimaduras.
- Contiguidade: é possível o acometimento do fígado por APH quando se tem primariamente diagnosticado empiema de vesícula biliar, pleural, abscessos perinefréticos e subfrênico.

Quadro 5. Microrganismos isolados em abscesso piogênico

Bactérias aeróbias Gram-negativas	*E. coli, K. pneumoniae, Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Morganella* spp.
Bactérias aeróbias Gram-positivas	*S. pyogenes,* enterococos
Anaeróbios Gram-positivos	*Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Streptococci, Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp.
Outros	*Salmonella* spp., *C.albicans, M. Tuberculosis, Yersinia* spp., *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp.

- Trauma abdominal: é relatado surgimento de abscesso hepático pós-trauma abdominal, penetrante ou contuso.
- Outros: em algumas ocasiões, o surgimento de APH se dá após procedimento diagnóstico ou terapêutico, por exemplo, a realização de biópsia hepática por via percutânea, quimioembolização de tumores hepáticos, infecções secundárias de cistos hepáticos neoplásicos, doença policística do fígado, cistos hidáticos ou abscessos amebianos, de neoplasia hepática primária ou secundária, ou ainda, condições de imunodeficiência, como a presença de linfomas.
- Criptogênica: em torno de 30% das vezes, os abscessos podem ser de origem não determinada[7].

Diagnóstico

O quadro clínico do APH pode ser insidioso, embora em algumas ocasiões o diagnóstico seja feito com o paciente em choque séptico. Habitualmente, o paciente refere febre com calafrios, dor abdominal em topografia de hipocôndrio direito e, às vezes, tosse irritativa com dor aos movimentos de inspiração profunda e astenia com perda de peso. Esses sintomas podem estar presentes em torno de um mês da época do diagnóstico. O exame físico revela sobretudo uma hepatomegalia dolorosa à palpação. Esplenomegalia, ascite e icterícia são achados menos comuns[1]. A Tabela 1 mostra os principais sintomas e sinais do APH e o percentual de incidência dessas manifestações.

Na avaliação dos exames laboratoriais, verifica-se com frequência a presença de anemia, leucocitose, aumento da dosagem da proteína C reativa, elevação dos níveis séricos da fosfatase alcalina e diminuição dos níveis plasmáticos da albumina[8]. A solicitação de hemocultura é de importância fundamental, podendo identificar os agentes infecciosos em 50% dos casos[9].

Na investigação radiológica, as radiografias de tórax e simples de abdome podem mostrar elevação da hemicúpula direita do diafragma, derrame pleural e pneumonite. A presença de gás sugere infecção por bactérias anaeróbias.

A ultrassonografia abdominal é o método de escolha a ser utilizado no rastreamento dos abscessos piogênicos, por ser exame inócuo, de preço acessível e de fácil acesso na maioria dos centros médicos. Permite distinguir lesões sólidas de líquidas com alta precisão; entretanto, lesões císticas neoplásicas podem ser confundidas com abscessos. Todavia, sua importância é grande, uma vez que permite a realização de punções guiadas para coletar material a ser analisado em cultura, a qual costuma mostrar-se positiva em torno de 90% dos casos[4,10].

Tabela 1. Incidência das manifestações clínicas do abscesso hepático piogênico

Manifestação	Incidência
Febre	80%
Calafrios	50%
Dor abdominal	50%
Icterícia	10-20%

À tomografia computadorizada do abdome, cuja sensibilidade para detecção do abscesso é próxima a 100%, normalmente o aspecto da lesão é hipodenso como pode ser verificado na Figura 3 do Capítulo 39 desta seção.

Outros exames radiológicos poderão ser utilizados para o diagnóstico de certeza, como a ressonância magnética do abdome, que permite a detecção de abscessos em torno de 73% dos casos, quando se apresentam com hipersinal em T2, com edema perilesional e acentuação da imagem após o uso do contraste endovenoso.

É possível ainda a utilização de exames muito raramente indicados, como é o caso da arteriografia que, apesar de poder identificar abscessos é um exame invasivo; da cintilografia com gálio, que não identifica abscessos menores que 2 cm de diâmetro e não distingue abscesso de neoplasia; e da colangiopancreatografia retrógrada endoscópica e percutânea, que são indicadas na suspeita de abscesso associado à doença das vias biliares.

Diagnósticos diferenciais

Os principais diagnósticos diferenciais são: cisto amebiano, cisto hidático e cisto neoplásico abscedado.

Tratamento

O tratamento do APH é realizado com a administração de antibióticos de amplo espectro por via parenteral, de acordo com o isolamento bacteriano à hemocultura. Entretanto, na maioria dos casos, é necessário associar drenagem do abscesso, principalmente quando forem múltiplos e apresentarem comunicação com as vias biliares, ou ainda, quando houver disfunção renal ou icterícia persistente[11].

Atualmente, há dois métodos de drenagem, denominados não cirúrgico (aspiração percutânea ou drenagem percutânea com cateter) e cirúrgico (aberto ou drenagem videolaparoscópica). A terapêutica deve ser individualizada de acordo com o estado clínico do paciente e as características do abscesso[12].

Vários estudos da última década mostram uma taxa de mortalidade semelhante ou diminuída quando se compara o tratamento cirúrgico aberto e a drenagem percutânea, sem diferenças nas taxas de recorrência[13,14]. O tempo de tratamento estipulado pela maioria dos autores é por um período não menor que duas semanas por via endovenosa; com um período maior, e não determinado, de tratamento sequencial por via oral, de acordo com o quadro clínico do paciente e a evolução do exame de imagem, mais frequentemente realizado pela ultrassonografia abdominal[8]. O paciente deverá receber alta quando os sinais clínicos de dor abdominal e febre desaparecerem e as dimensões do abscesso se reduzirem a pelo menos um terço do diâmetro inicial pelo exame ultrassonográfico[15].

As indicações cirúrgicas[16] nos APH são:

- Ruptura do abscesso.

- Fístula biliar.
- Complicações vasculares.
- Falha na drenagem percutânea.
- Abscessos maiores que 5 cm de diâmetro.

Prognóstico

Com a utilização de métodos diagnósticos mais adequados e do uso de antibióticos mais eficazes, a mortalidade diminuiu nas últimas décadas, com taxa atual entre 11 e 31%[8,13]. Entretanto, ressalta-se que o tratamento com antibióticos sem a associação com a drenagem do abscesso eleva a mortalidade para taxas entre 45 e 100% dos casos[17].

Considerações finais

Na abordagem de um paciente com APH devem-se considerar:

- História clínica e exame físico.
- Métodos diagnósticos.
- Tratamento.

História clínica

Acomete mais habitualmente paciente de meia idade e com doença do trato biliar prévia. Caso não haja doença biliar de base, considerar a possibilidade de infecção primária em cavidade peritonial ou trauma direto do abdome. O quadro clínico pode ser insidioso ou agudo e é comum o paciente relatar dor abdominal, principalmente no hipocôndrio direito, febre com calafrios, anorexia e perda de peso. Outros sinais, como icterícia e ascite, são menos comuns.

Métodos diagnósticos

- Bioquímicos: leucocitose, anemia, alteração das provas de função hepática (aminotransferases) e principalmente dos níveis da fosfatase alcalina, diminuição dos níveis séricos da albumina.
- Culturas: a hemocultura deve ser colhida para bactérias aeróbias e anaeróbias. A punção do abscesso fornece material para cultura, com elevado percentual de isolamento bacteriano.
- Exame microscópico do material do abscesso: importante para excluir a presença de *Entamoeba histolytica* ou do *Echinococcus granulosus*; além disso, a citologia oncótica permite excluir a presença de necroses tumorais infectadas.
- Radiológicos: a ultrassonografia abdominal é o exame de eleição no rastreamento do APH, servindo também como guia para a punção da região abscedada. Além disso, é o exame mais utilizado no acompanhamento clínico do paciente até a alta hospitalar definitiva.

Tratamento

Atualmente, o tratamento mais recomendado é a associação de antibioticoterapia, por via sistêmica por tempo maior ou igual a duas semanas à drenagem percutânea do abscesso. Após o curso de antibióticos por via parenteral, segue-se o tratamento por via oral por tempo indeterminado, dependendo da evolução clínica do paciente e da regressão do diâmetro do abscesso.

Salmonelose

Introdução e fisiopatologia

As infecções por *Salmonella typhi* são adquiridas por meio da ingestão dos bacilos que, depois de atravessar a barreira mucosa intestinal, alcançam os linfonodos regionais e sistêmicos, chegando à circulação sistêmica. A partir de então, esses bacilos são sequestrados pelas células do sistema reticuloendotelial, multiplicam-se e produzem as bacteremias, disseminando-se por vários órgãos, entre eles, o fígado. Dados do Ministério da Saúde (Datasus), mostram que, de 1980 a 2005, foram confirmados 59.379 casos da doença no país; porém, a mortalidade em 2005 foi de três casos, diferentemente da referida em 1990, de 91 casos[18].

Quadro clínico

Após um período de incubação de uma a duas semanas, o paciente apresenta um quadro similar ao de hepatite aguda, com febre, dor abdominal, hepatomegalia dolorosa e icterícia. Além disso, verifica-se uma diarreia esverdeada, semelhante a purê de ervilhas. O quadro pode se complicar, com perfuração e hemorragia intestinal, colecistite e, mais raramente, abscesso hepático.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito pelo isolamento da bactéria à hemocultura, que pode chegar a ser positiva em até 90% das vezes na primeira semana, enquanto a coprocultura geralmente se torna positiva na segunda e na terceira semanas. Sorologicamente, solicita-se a pesquisa de anticorpos contra antígenos da *Salmonella* (reação de Widal), que se elevam na terceira semana da doença e são importantes para o diagnóstico etiológico[7].

Os exames bioquímicos podem mostrar discretas alterações das aminotransferases e das bilirrubinas[19]. Ao exame anatomopatológico do fígado, verifica-se acentuada hiperplasia das células de Kupffer, que se agregam em nódulos tifoides e a presença de macrófagos na tríade portal. Podem ocorrer células gigantes multinucleadas e necrose focal dos hepatócitos[7].

Tratamento e prognóstico

O tratamento do acometimento hepático por *Salmonella* costuma ser bem-sucedido com o uso de cloranfenicol ou ampicilina, o que reduz a mortalidade para cerca de 1% dos casos. Outras opções terapêuticas incluem o ciprofloxacino e a ceftriaxona.

Brucelose

Introdução e fisiopatologia

A brucelose continua sendo um importante problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento, acometendo sobretudo populações de risco, como fazendeiros, veterinários, trabalhadores de frigoríficos e abatedouros, que habitualmente entram em

contato com produtos animais, como leite e derivados, infectados com bactérias do gênero *Brucella*. Essas bactérias penetram as células epiteliais da pele, orofaringe, conjuntivas e pulmão. Quatro espécies de *Brucella* são conhecidas como causadoras de doenças no homem, a saber: *B. suis*, adquirida dos suínos, *B. mellitensis*, de ovinos e caprinos, *B. abortus*, dos bovinos e *B. canis*, de cães; as duas primeiras são as mais virulentas.

Quadro clínico

Em geral, o paciente relata mal-estar, febre, calafrios, cefaleia e emagrecimento. Quando a doença se prolonga pode haver derrame pleural, abscessos e calcificações pulmonares, orquite, epididimite, meningite, encefalite, artrite supurativa, úlceras cutâneas e hepatoesplenomegalia[20,21]. Raramente são verificados abscessos hepáticos; entretanto, quando presentes, constituem uma complicação grave[22].

Diagnóstico

O diagnóstico é feito com o isolamento da bactéria à cultura, seja de sangue, urina, tecido hepático ou medula óssea. As hemoculturas são positivas em torno de 50% das vezes, entretanto, por causa de seu lento crescimento *in vitro*, o padrão de referência para o diagnóstico tem sido o teste sorológico, que detecta anticorpos IgM e IgG aglutinantes contra a *B. abortus* que, por sua vez, compartilha determinantes antigênicos com a *B. suis* e *mellitensis*, mas não com a *B. canis*. Um título maior que 1:160 é considerado positivo e o aumento de quatro vezes indica exposição à *Brucella*. Pode haver resultados falso-positivos após teste cutâneo com *Brucella*, vacinação contra cólera, infecção pelo *Vibrio cholarae, E. coli, Francisella tularensis* ou *Yersinia enterocolitica*, com determinantes antigênicos que levam à reação cruzada. O teste sorológico de ELISA é mais sensível e específico e pode ser realizado na monitoração de anticorpos[7].

Tratamento

O tratamento clássico preconizado é feito com o uso associado de tetraciclina e estreptomicina; entretanto, desde a década de 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) determinou que a base terapêutica deve ser feita com doxiciclina e rifampicina, por seis semanas. A erradicação completa da bactéria é difícil e as recidivas podem ocorrer, principalmente na infecção pela *B. mellitensis*[23]. Ainda não se conseguiu desenvolver uma vacina humana eficaz contra a brucelose[24].

Actinomicose

Introdução e fisiopatologia

O *Actinomyces* é uma bactéria anaeróbia Gram-positiva, que apresenta distribuição mundial, geralmente infectando jovens ou pessoas de meia-idade. São conhecidas pelo menos seis espécies que podem causar doença humana: *A. israellii, A. propionicus, A. naeslundii, A. viscosus, A. eriksonii e A. odontolyticus*, sendo o *A. israellii* a mais frequente. Pode ser encontrado na cavidade oral e nas criptas tonsilares, assim como, no cólon e no trato genital, não produzindo doença, porém, quando há ruptura da barreira mucosa é oportunista, invadindo os tecidos vizinhos e alcançando a corrente sanguínea. Essa quebra da barreira mucosa acontece particularmente após manipulações cirúrgicas da cavidade oral, apendicectomia ou infecções[25]. Embora a disseminação por contiguidade seja a forma mais frequente, pode também ocorrer disseminação por via hematogênica ou linfática.

A actinomicose é uma doença progressiva e crônica, caracterizada pela formação de abscessos, que podem fistulizar. Classicamente são descritas três formas de acometimento da doença: a cérvico-facial, considerada a mais frequente, a abdominal e, mais raramente, a torácica. O acometimento hepático ocorre em torno de 15% dos casos de actinomicose abdominal e normalmente é considerado secundário de um foco intestinal, que alcança o fígado pela veia porta. Entretanto, a contaminação hepática pode advir de uma infecção sistêmica chegando pela artéria hepática ou por contiguidade. Admite-se a possibilidade de uma infecção hepática primária, considerada rara[26]. No fígado, a lesão mais comum é o encontro do abscesso solitário, embora possa haver múltiplos abscessos mais raramente[7].

Quadro clínico

O quadro clínico é insidioso, com a sintomatologia clínica podendo surgir de um a seis meses antes da época do diagnóstico. História de febre, dor abdominal, astenia, anorexia e perda de peso é comumente relatada pelo paciente. Ao exame físico, em geral, verifica-se a presença de hepatomegalia dolorosa à palpação de um ou dois lobos, massa palpável e, mais raramente, icterícia, ascite e fístulas[1,27]. Os principais diagnósticos diferenciais são com o abscesso hepático e processos expansivos no fígado[7].

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da actinomicose é feito pelo isolamento da bactéria nas culturas para germes anaeróbios, que são positivas em torno de metade dos casos. Pode ser confirmado pelo encontro de *Actinomyces* no tecido ou no material purulento, corado por método de Brown e Brenn ou ainda pela prata-metenamina de Gomori. Histopatologicamente, verifica-se reação granulomatosa; logo em seguida, há a formação do abscesso com paredes espessadas[7].

Tratamento

O tratamento mais indicado é com a associação de drenagem percutânea, mais raramente cirúrgica, com antibioticoterapia, sendo suscetíveis a amplo espectro de agentes betalactâmicos, os quais devem ser considerados como agentes de primeira escolha quando combinados com inibidores da betalactamase, administrados parenteralmente por período médio de quatro semanas e, a seguir, por via oral, por tempo indeterminado, a depender

da evolução do estado clínico do paciente e dos exames laboratoriais e de imagem. Há relato de resistência tanto à ciprofloxacina como à tetraciclina[28].

Peri-hepatite

A peri-hepatite é uma peritonite abdominal alta, associada com infecção genital, geralmente transmissível por via sexual, com formação de aderências entre o fígado e o diafragma. Pode ser causada pela *Chlamydia trachomatis* e, mais raramente, pela *Neisseria gonorrhoeae*. Acomete mulheres jovens, sexualmente ativas e simula uma doença do trato biliar, raramente acometendo o sexo masculino. Também é conhecida como síndrome de Fitz-Hugh-Curtis[29].

Quadro clínico

As principais queixas dos pacientes são dor em hipocôndrio direito, de forte intensidade, principalmente às inspirações profundas e febre; ascite é raramente detectada ao exame físico.

Diagnóstico

Laboratorialmente, verifica-se a presença de leucocitose e elevação dos níveis de bilirrubinas, aminotransferases e da fosfatase alcalina. O diagnóstico etiológico é feito com a demonstração do gonococo cultivado em amostra de sangue, lesões cutâneas, tecido hepático e líquido sinovial. A *C. trachomatis* pode ser isolada do trato genital, do líquido ascítico e das aderências hepáticas, e os testes sorológicos podem auxiliar no diagnóstico. Por causa das principais queixas da paciente, o principal diagnóstico diferencial a ser feito é com a colecistite aguda, sendo observado que ao redor de 3% das colecistites são, na verdade, peri-hepatite[29].

Os exames de imagem, tanto a ultrassonografia como a tomografia computadorizada de abdome, podem auxiliar na distinção destes principais diagnósticos diferenciais, porém, a laparoscopia é o principal exame para o diagnóstico final, mostrando as aderências características em "corda de violino" entre o fígado e a parede anterior do abdome. Salienta-se que o exame histopatológico do fígado é inespecífico, com necrose focal e infiltrado polimorfonuclear[7,29].

Tratamento

No tratamento da infecção por *C. trachomatis*, recomenda-se o uso de doxiciclina, enquanto o da infecção por *N. gonorrhoeae* pode ser feito com antibióticos betalactâmicos[7].

Espiroquetoses

Sífilis

Introdução e quadro clínico

Doença sistêmica causada pelo *Treponema pallidum*. É transmitida por via transplacentária, sexual ou, mais raramente, por via parenteral em transfusões sanguíneas. O período de incubação é de três semanas e a doença primária é reconhecida pelo surgimento do cancro no local de inoculação. Clinicamente pode evoluir para a forma secundária, que surge cerca de seis semanas após o contágio, caracterizando-se pela presença de lesões cutâneas maculopapulares e pústulas, linfadenopatia, artralgias, febre, faringite e, mais raramente, alterações renais, como glomerulonefrite, síndrome nefrótica e também hepatite[30]. Algumas vezes, entretanto, o quadro clínico é de colestase grave.

A sífilis latente refere-se ao período em que o paciente apresenta somente a sorologia positiva, sem manifestação de doença. A sífilis terciária, hoje bem raramente encontrada, caracteriza-se pela presença da neurossífilis, sífilis cardiovascular e gomas, que são massas formadas por endarterite obliterante de pequenos vasos, com centro necrótico e envolvidas por cápsula fibrosa, podendo ocorrer em vários órgãos. Na sífilis congênita, o quadro clínico é bastante variável e as lesões mais frequentes são mucocutâneas e ósseas. Nessa forma, o fígado é bastante infectado, podendo aparecer icterícia, esplenomegalia, anemia e trombocitopenia, com hepatite que pode evoluir para fibrose, podendo ocorrer óbito no período neonatal ou natimortalidade[7].

No Quadro 6, estão relacionadas as formas clínicas da sífilis e as suas principais características.

Diagnóstico

Nos exames laboratoriais, em metade dos casos pode haver elevação das aminotransferases, com maiores elevações da fosfatase alcalina, sugerindo hepatite granulomatosa. O diagnóstico da sífilis nas formas primária, secundária e congênita precoce pode ser realizado por microscopia em campo escuro das lesões; entretanto, os testes sorológicos, VDRL e FTA-Abs, podem ser importantes para o diagnóstico. O *Treponema pallidum* também pode ser demonstrado em material de biópsia por imunofluorescência ou imunoperoxidase.

Ao exame histopatológico do fígado pode-se encontrar lesões variáveis, que vão desde infiltrados predominantes por células mononucleares, plasmócitos e histiócitos em tratos portais, à necrose extensa e confluente[1,31].

Quadro 6. Formas clínicas e principais características da sífilis

Forma clínica	Características clínicas
Primária	Presença de cancro no local da inoculação
Secundária	Lesões cutâneas, linfadenopatia, artralgia, febre, hepatite
Latente	Apenas sorologia positiva sem doença clínica
Terciária	Neurossífilis, sífilis cardiovascular, presença de gomas
Congênita	Lesões mucocutâneas e ósseas; fígado intensamente infectado

Tratamento

O tratamento recomendado da sífilis é feito com o uso de penicilina, porém, algumas cefalosporinas e o cloranfenicol são também eficazes na terapêutica[7].

Leptospirose

A leptospirose é uma das zoonoses mais comuns do mundo e que eventualmente acomete o homem, sendo mais prevalente nos meses quentes e úmidos do verão. As leptospiras são espiroquetas móveis e a espécie patogênica para o homem é a *Leptospira interrogans*, que apresenta em torno de 20 sorogrupos e 150 sorotipos. O sorotipo *icterohaemorrhagiae* é o mais encontrado em ratos; o *pamona*, em porcos e o *canicola* em cães[32].

No Brasil, continua sendo uma zoonose bastante prevalente. De 2000 a 2012, o Ministério da Saúde apontou 47.518 casos confirmados (média de 3.655 casos/ano). A letalidade média para o período foi de 10,1%[18]. O sexo masculino foi o mais atingido (79,95%) e a faixa etária entre 20 e 34 anos a mais prevalente. O espectro da doença é variável, com período de incubação de 6 a 15 dias, com casos pouco sintomáticos até o encontro de quadros graves, com comprometimento hepático, renal e coagulopatia grave, conhecido como doença de Weil.

Fisiopatologia

A leptospira pode permanecer nos túbulos renais de vários animais, na condição de comensais, fazendo com que permaneçam como importantes reservatórios.

A penetração do microrganismo no homem ocorre através da pele lesada ou pelas mucosas, pelo contato com urina infectada ou ainda por água, alimentos ou solo contaminados. Após atingirem a corrente sanguínea, os microrganismos podem ser encontrados em vários órgãos e a primeira lesão é na membrana celular dos vasos[1].

Aspectos anatomopatológicos

No fígado, as alterações mais proeminentes encontram-se nas regiões centrolobulares, com quadro mais habitual de uma hepatite reativa inespecífica com alternância de hepatócitos tumefeitos e retraídos, com presença de corpos de Councilman, podendo haver colestase significativa. Um achado comum em necrópsias é o encontro de destrabeculação, com perda de coesão entre os hepatócitos, atualmente considerada decorrente da ação tóxica direta da leptospira ou de seus produtos líticos[33]. O surgimento de icterícia é complexo e parece associar a disfunção hepatocelular com a insuficiência renal, que impede a excreção da bilirrubina.

No rim, observam-se lesões em grupos de néfrons, com necrose tubular e nefrite intersticial. A uremia parece ser decorrente da ação da leptospira no rim, ao aumento do pigmento biliar nos túbulos renais e ao baixo fluxo sanguíneo renal.

A hemorragia nos tecidos, especialmente na pele e nos pulmões, é decorrente do dano capilar e da trombocitopenia; entretanto, pode haver necrose em fibras musculares, miocardite, congestão e focos de hemorragia no baço, arterite cerebral e hemorragia gastrintestinal[34].

Quadro clínico

O curso clínico classicamente se divide em três fases:

- Fase septicêmica: dura ao redor de uma semana e caracteriza-se pela presença das leptospiras no sangue. Nessa fase, de início abrupto, há o aparecimento de febre, calafrios, mialgias principalmente nas panturrilhas, cefaleia, algumas vezes sinais de meningismo, náuseas, vômitos, anorexia e epistaxes. Ao exame físico, encontra-se hepatomegalia, podendo estar associada à esplenomegalia. A icterícia surge entre o quarto e o sétimo dia em 80% dos pacientes e é considerada um sinal clínico de gravidade.
- Fase imune: nesta fase, que acontece a partir da segunda semana, a leptospira pode ser encontrada na urina e há elevação dos anticorpos no soro. Clinicamente, o paciente não apresenta melhora, com presença de icterícia mais acentuada e piora das condições renais e miocárdicas, havendo também acentuação dos fenômenos hemorrágicos, principalmente no aparelho digestório. O comprometimento pulmonar com pneumonia e hemorragia pode ser bastante evidente e o óbito pode sobrevir em decorrência da insuficiência renal.
- Fase de convalescência: esta fase se inicia a partir da terceira semana, com surgimento de melhora clínica progressiva com relação ao estado mental, icterícia, pressão arterial e disfunção renal.

Diagnóstico

Laboratorialmente, ao hemograma, o paciente apresenta leucocitose, podendo aparecer anemia e plaquetopenia. Nos casos mais graves, pode haver alargamento do tempo de protrombina. As aminotransferases e a fosfatase alcalina mostram níveis séricos discretamente aumentados, enquanto a hiperbilirrubinemia apresenta predomínio da fração direta. A disfunção renal é verificada por aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina e anormalidades do sedimento urinário[1]. O teste de soroaglutinação microscópica é o método mais utilizado para o diagnóstico laboratorial, verificando-se a presença de anticorpos já ao final da primeira semana. Títulos iguais ou maiores que 1:200 são considerados positivos e o aumento de quatro vezes nos títulos após duas semanas, confirma o diagnóstico. A pesquisa de IgM específica por dot-ELISA é altamente sensível, permitindo um diagnóstico mais rápido. A técnica da imunoperoxidase é utilizada para a detecção de antígenos de *Leptospira* nos tecidos hepático e renal[35].

O diagnóstico diferencial da leptospirose é habitualmente feito com várias doenças, uma vez que apresenta quadro clínico bastante variável, devendo ser diferenciada principalmente das hepatites virais, febre tifoide, influenza, malária e sepse.

O Quadro 7 mostra as fases clínicas da leptospirose e suas principais características.

Quadro 7. Fases clínicas e principais características da leptospirose

Fases clínicas	Características clínicas
Septicêmica	Febre, calafrios, náuses, vômitos, cefaleia, mialgias, epistaxes, icterícia
Imune	Icterícia pronunciada, insuficiência renal e miocárdica, hemorragia pulmonar, pneumonia, hemorragia gastrintestinal
Convalescência	Melhora da icterícia e das condições circulatórias e renais

Tratamento e prognóstico

O tratamento deve ser iniciado precocemente para se obter melhores resultados e a droga de eleição é a penicilina G cristalina, podendo ser utilizadas também ampicilina, doxiciclina e estreptomicina. As doses, via de adminstração e duração de tratamento antibiótico dependem da gravidade do quadro clínico.

Atualmente, alguns estudos têm demonstrado resultados clínicos controversos quanto ao tipo de antibiótico usado no tratamento[36-38].

A mortalidade situa-se ao redor de 16% e está relacionada à gravidade da insuficiência renal, miocárdica, das alterações hemorrágicas e da icterícia[7].

Riquetsioses

Febre Q

As riquétsias são cocobacilos intracelulares obrigatórios e provocam, no homem, infecção localizada nas células endoteliais, porém somente na febre Q é que pode surgir doença hepática mais significativa. A doença, de distribuição mundial, é causada pela *Coxiella burnetii*, mais prevalente em climas secos. Essa zoonose envolve artrópodes (carrapatos, bicho-do-pé, piolhos e moscas) e animais domésticos e selvagens. Geralmente bovinos, ovinos e caprinos são os principais responsáveis pela transmissão, que é feita por via respiratória, a partir de poeiras ou aerossóis derivados de produtos e resíduos de animais contaminados. O envolvimento hepático ocorre em cerca de 1/3 dos pacientes[7].

Quadro clínico e anatomia patológica

As infecções em humanos, em geral, são inaparentes, porém, quando decorre da contaminação por *Coxiella burnetii*, instala-se abruptamente e caracteriza-se por febre alta, calafrios, cefaleia, mialgia, anorexia e, às vezes, por *rash* cutâneo. Esses pacientes podem apresentar ainda pneumonia, hepatite, endocardite, osteomielite e várias alterações neurológicas, como meningite, encefalite, estados confusionais tóxicos e outros.

Ao exame físico, o fígado pode estar aumentado em suas dimensões e doloroso e a biópsia hepática poderá revelar a presença de granuloma típico, intra-acinar, centralizado por gordura e circundado por anel de fibrina, não sendo, entretanto, lesão específica da febre Q. Laboratorialmente existem discretas alterações dos exames bioquímicos hepáticos.

Os principais diagnósticos histológicos diferenciais são feitos com a tuberculose e a brucelose.

Diagnóstico

O diagnóstico é feito com a demonstração de elevados títulos de anticorpos fixadores de complemento duas a três semanas após a infecção. Algumas vezes, os organismos podem ser demonstrados no tecido hepático (granulomas) ou nas vegetações valvulares pelo método de imunofluorescência indireta, utilizando-se soro imune à *Coxiella burnetii.*

Tratamento

Os antibióticos mais empregados são tetraciclinas (doxiciclina e minociclina)[39] podendo também ser utilizadas a rifampicina e as fluoroquinolonas, com resposta mais lenta nos casos de hepatite[40].

Micobacterioses

Tuberculose

Doença de distribuição universal, causada em seres humanos por dois bacilos do gênero *Mycobacterium*: *M. tuberculosis* e *M. bovis*. Apresenta maior prevalência em países subdesenvolvidos e de clima quente. No Brasil, a cada ano são notificados aproximadamente 70 mil casos novos e ocorrem 4,6 mil mortes em decorrência da doença, ocupando o 17º lugar entre os 22 países responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo. Nos últimos sete anos, a tuberculose apresentou queda de 38% na taxa de incidência e 33,6% na de mortalidade[18]. Mais frequentemente adquirida por via respiratória, pode também ser transmissível por via entérica, pela ingestão de leite não pasteurizado contaminado pelo bacilo bovino[41].

Fisiopatogênese e aspectos anatomopatológicos

A micobactéria parasita os macrófagos e, assim, o fígado pode estar envolvido nessa infecção. Existem três padrões de tuberculose hepática:

- Tuberculose primária: o fígado pode ser envolvido por disseminação hematogênica a partir de foco primário pulmonar ou intestinal, da forma miliar. À biópsia hepática, podem ocorrer alterações variadas; entretanto, o padrão clássico é de tubérculos miliares portais e parenquimatosos, compostos por células gigantes de Langerhans, com ou sem necrose caseosa central, com ausência ou raros BAAR.
- Tuberculose pós-primária: é considerado o padrão mais comum de tuberculose, originando-se a partir de uma reatividade de infecção prévia, habitualmente pulmonar. O bacilo entra na circulação sistêmica e dissemina-se para vários órgãos, inclusive o fígado, formando os granulomas, geralmente não necróticos, com células epitelioides e BAAR raramente demonstrados.
- Tuberculose anérgica: origina-se de uma infecção primária ou de uma reativação em pacientes imunode-

primidos, podendo se disseminar para vários órgãos, inclusive o fígado, que apresenta lesões necróticas e numerosos bacilos.

A Figura 1 mostra o aspecto do fígado na infecção tuberculosa.

Quadro clínico

Clinicamente, o quadro de tuberculose hepática pode se apresentar com dor abdominal, febre, anorexia, emagrecimento, hepatomegalia dolorosa e de consistência endurecida e, às vezes, esplenomegalia, ascite e icterícia.

Diagnóstico

Aos exames bioquímicos podem ser verificados anemia, aumento discreto da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltranspeptidase pela presença dos granulomas e também pequenas elevações dos níveis séricos das aminotransferases.

À radiografia simples de abdome, ultrassonografia ou tomografia abdominal, o granuloma poderá ser identificado com ou sem calcificações. O diagnóstico etiológico é realizado pelo encontro da micobactéria no tecido hepático ou secreções em meios específicos[7].

Tratamento

Tuberculose hepática deve ser tratada com o regime padrão de tuberculose pulmonar, realizado com poliquimioterapia utilizando, conjunta e preferencialmente, isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol. Entretanto, em casos especiais, pode-se associar ou substituir por estreptomicina[41-44].

O envolvimento hepático pela tuberculose não leva ao aumento do risco de hepatotoxicidade pelos antituberculostáticos, mesmo com a combinação de rifampicina e isoniazida[41-44].

Hanseníase

A hanseníase é uma doença causada pelo *Mycobacterium leprae*, bacilo álcool-ácido-resistente, cujo período de incubação é variável, em média de dois a cinco anos. A transmissão provavelmente é feita pelo contato com a pele e secreções respiratórias do paciente e pelo aleitamento materno[45]. No Brasil, dados do Ministério da Saúde informam que, de 1980 até 2005, foram confirmados 42.444 casos de hanseníase sem óbitos decorrentes da doença em 2005.

Figura 1. Granuloma epitelioide com necrose caseosa central no fígado infectado por *Mycobacterium tuberculosis.*

Aspectos clínicos e anatomopatológicos

Admitem-se as seguintes formas da doença: tuberculoide, tuberculoide-transicional, transicional, virchowiana-transicional e virchowiana. As manifestações clínicas são principalmente dermatológicas, com presença de placas eritematosas, áreas de anestesia cutânea, nódulos, madarose, fácies leonina e destruição de estruturas nasomaxilares. Pode haver comprometimento de nervos periféricos e complicações com eritema nodoso, vasculite cutânea, deformidades diversas, amiloidose e alterações no segmento anterior do olho.

Os achados do exame anatomopatológico do fígado são variáveis, dependendo da forma da doença. Na forma tuberculoide, pode-se encontrar granuloma com células epitelioides, linfócitos e alguns bacilos; já na virchowiana, são encontrados macrófagos repletos de bacilos associados a leves alterações inflamatórias[7].

Diagnóstico

O quadro clínico é bastante sugestivo da doença; entretanto, a pesquisa dos bacilos nos tecidos é feita utilizando-se a coloração de Fite-Faraco.

O teste da lepromina verifica resposta precoce, em 48 horas, chamada reação de Fernandez e outra, tardia, em três a quatro semanas, chamada reação de Mitsuda. Ambas servem para diferenciar as formas da doença[7].

Tratamento

As principais drogas utilizadas são a dapsona, a rifampicina, a clofazimina e a etionamida. Nos estados reacionais, são empregados corticosteroide e talidomida. O prognóstico costuma ser favorável com o tratamento adequado.

Doenças hepáticas causadas por fungos

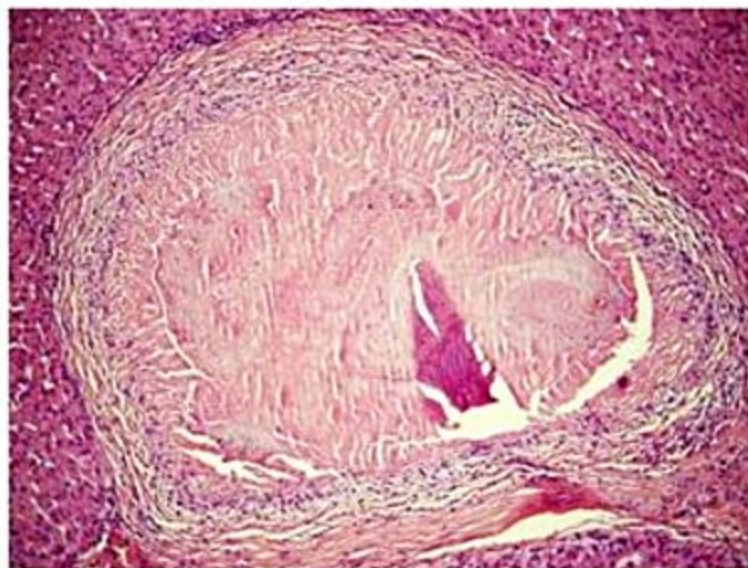
Candidíase

Introdução e fisiopatogênese

Infecção causada por fungos do gênero *Candida*, sendo a *Candida albicans* a mais frequente e de encontro universal. A *Candida* é um organismo comensal, vivendo na boca e nos intestinos da maioria dos indivíduos normais. A candidíase hepática focal resulta da colonização do trato digestório pela *Candida*, que se dissemina localmente na presença de neutropenia ou após um curso de quimioterapia[7,45].

Aspectos clínicos

As espécies de *Candida* podem causar infecção sistêmica com envolvimento hepático particularmente em pa-

cientes imunocomprometidos, como no caso de pacientes portadores de leucemia, linfomas, transplantados hepáticos e aidéticos[45].

No acometimento hepático, na candidíase sistêmica, os pacientes referem febre, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e, ao exame físico, nota-se a presença de hepatoesplenomegalia. O curso evolutivo e o prognóstico da infecção são reservados, sobretudo pela própria doença de base[7].

Diagnóstico

A tomografia computadorizada do abdome é o exame mais indicado e muito sensível para demonstrar abscessos hepáticos e/ou esplênicos. O diagnóstico é realizado pelo estudo microscópico ou cultura dos tecidos envolvidos, das secreções ou do sangue pela sorologia.

Tratamento

Nos abscessos hepáticos, esplênicos e pancreáticos, o tratamento de escolha é a administração endovenosa de anfotericina B em longo prazo, associada ou não à fluorocitosina[7]. Outras opções para tratamento são a micafungina[46] e a anidulafungina[47], equinocandinas com ação fungicida com boa tolerabilidade, poucas interações farmacológicas e sem necessidade de ajuste para insuficiência renal ou hepática. Também há relato de uso de voriconazol, porém com perfil de segurança menos favorável[48].

Criptococose

Infecção causada pelo fungo encapsulado *Cryptococcus neoformans*, encontrado em regiões de clima temperado e tropical, ocorre principalmente em indivíduos imunossuprimidos. O homem adquire a infecção pela inalação de partículas infectadas provenientes das fezes de pombos e outras aves. Cirrose hepática, HIV/aids e doença renal crônica terminal em diálise peritoneal ambulatorial contínua são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de peritonite criptocócica[49].

Aspectos clínicos

As principais manifestações clínicas são habitualmente do sistema respiratório e/ou neurológico, sendo que, em raras ocasiões, a disfunção hepática poderá ser a primeira manifestação da doença[50]. As queixas são indolentes e não específicas, resultando em diagnóstico tardio e mortalidade elevada[51].

Nessas ocasiões, os infectados apresentam pouca sintomatologia decorrente do envolvimento hepático. Ao exame físico, frequentemente encontra-se hepatoesplenomegalia, em geral associada à meningite e/ou à pneumonite[7]. Salienta-se, porém, que há relatos na literatura de várias formas de acometimento hepatobiliar por esse fungo, levando à hepatite aguda colestática, colangite aguda, obstrução biliar e insuficiência hepática[50].

Diagnóstico

Os exames laboratoriais podem mostrar moderada elevação dos níveis da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltranspeptidase, enquanto o diagnóstico de certeza se faz pela demonstração ou isolamento do fungo geralmente pela análise repetida do líquido ascítico[7]. O diagnóstico sorológico também pode ser realizado com a demonstração de antígenos e anticorpos no soro e líquido cefalorraquidiano (LCR).

Tratamento

O tratamento de eleição é feito com a utilização de anfotericina B associada com 5-fluorocitosina, tendo-se o fluconazol e o itraconazol como drogas alternativas[7]. Apesar de terapia antifúngica adequada, a mortalidade permanece entre 10 e 25% em pacientes com aids[52].

Histoplasmose

Micose sistêmica causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum,* encontrado em todos os países latinoamericanos. No Brasil, a doença incide em todas as regiões; porém, o estado do Rio de Janeiro é responsável pelo maior número de microepidemias descritas até hoje[53]. A histoplasmose clássica acomete sobretudo os pulmões e/ou o sistema reticuloendotelial, enquanto a histoplasmose africana, de distribuição restrita na África, compromete, em geral, os tecidos ósseo e cutâneo com a variedade *duboisii* do *Histoplasma capsulatum.* O fungo está presente no solo e no ar contaminados por excretas de morcegos e pássaros[54].

Aspectos clínicos e anatomopatológicos

As manifestações clínicas são decorrentes das três formas de apresentação da doença: histoplasmose aguda epidêmica, crônica pulmonar e disseminada. A forma disseminada compromete o fígado, surgindo em pacientes imunodeficientes ou ainda em pacientes muito jovens ou idosos. O quadro clínico é caracterizado por febre, linfadenopatia, dor em topografia de orofaringe em que se visualizam ulcerações, envolvimento dos pulmões e, às vezes, insuficiência suprarrenal. Nessa forma, em metade dos casos, palpa-se hepatoesplenomegalia. Há relato de casos de histoplasmose em receptores de transplante hepático com diarreia e grandes úlceras no cólon[55].

Ao estudo radiológico, podem ser verificadas calcificações pulmonares, no baço e no fígado[7]. Ao estudo histológico do fragmento hepático, a alteração mais comumente encontrada é o infiltrado inflamatório portal linfo-histiocitário, com granulomas hepáticos só encontrados em torno de 20% dos casos[7].

Diagnóstico

O diagnóstico visa a isolar o agente etiológico, que pode ser demonstrado na forma disseminada, em aspirados de medula óssea ou em cultura de sangue ou urina em meio específico[53]. Os testes sorológicos costumam ser negativos ou fracamente positivos em mais da metade dos casos. À biópsia hepática podem-se observar estruturas leveduriformes no interior das células de Kupffer, que se tornam mais evidentes com as colorações de Gomori-Grocott ou PAS[7].

Tratamento

O cetoconazol e o itraconazol têm sido utilizados nas formas disseminadas e pulmonar da doença. A anfotericina B ou seus derivados lipossomais, que possuem ação fungicida, são provavelmente mais efetivos na doença grave do que o itraconazol, porém levam a mais efeitos colaterais[53]. O tempo de tratamento é prolongado, por no mínimo quatro a seis semanas com terapia endovenosa, e três meses com terapia oral. Em paciente imunossuprimidos, pode ser necessária terapia supressora por tempo indeterminado[56].

Blastomicose sul-americana

A blastomicose sul-americana (BSA) ou paracoccidioidomicose é uma infecção bastante encontrada nas Américas Central e do Sul, causada pelo fungo *Paracoccidioidis brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*, afetando indivíduos das áreas rurais. A forma aguda da doença acomete aproximadamente 5% dos casos e envolve o sistema fagocítico mononuclear, resultando em linfadenopatia progressiva. A forma crônica afeta homens adultos e compromete particularmente os pulmões e os tecidos cutaneomucosos, linfonodos e glândulas adrenais[57].

O fungo é encontrado no meio ambiente e a via de infecção, na maioria das vezes, é a respiratória, por meio da inalação de conídeos; mais raramente, pela implantação deste agente na pele. O envolvimento hepático é relativamente frequente e resulta da disseminação hematogênica a partir de outros tecidos, tendo sido detectado em exames de necropsias no estado de São Paulo um percentual entre 32 a 57% dos casos[58]. No Brasil, é uma das principais causas de mortalidade por micoses sistêmicas e a oitava causa de mortalidade por doenças infecciosas crônicas[57].

Quadro clínico e aspectos anatomopatológicos

O acometimento hepático geralmente é assintomático, porém a hepatomegalia é verificada ao exame físico ao redor de 50% dos casos brasileiros. A presença de icterícia não é frequente e se relaciona mais habitualmente a alterações do trato biliar, como compressão extrínseca por linfonodos pericoledocianos, do que à doença hepatocelular. Ascite pode estar presente por compressão linfática em torno de 30% dos casos e esplenomegalia em 25%. Ao exame histopatológico do fígado, as alterações hepáticas foram desde reação inflamatória inespecífica até presença de infiltrado inflamatório nos espaços porta-porta com granulomas e fungos ou sem granulomas ou necrose associados à fibrose. Pode haver lesões dos ductos biliares, especialmente nos fígados parasitados, com necrose, ruptura e proliferação ductal[7].

Diagnóstico

Laboratorialmente, se houver icterícia, a bilirrubina total fica aumentada às custas da fração direta, com aumentos variáveis da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltranspeptidase[59].

Os exames de imagem, como ultrassonografia abdominal e tomografia de abdome, podem revelar a presença de granulomas no parênquima hepático, dilatação das vias biliares extra-hepáticas e aumento dos linfonodos no hilo hepático.

O diagnóstico etiológico é feito pelo encontro do fungo, seja por pesquisa direta em secreção ganglionar, seja por biópsia de pele, linfonodo e fígado. O crescimento em cultura é lento e pode atrasar o diagnóstico[59]. Técnicas sorológicas específicas podem auxiliar no diagnóstico.

Tratamento

O tratamento inclui sulfametoxazol-trimetoprim para formas leves e itraconazol para casos moderados[60]. O itraconazol é preferido ao cetoconazol pelo menor tempo de uso, maior segurança e menor número de recaídas[61]. Fluconazol e voriconazol podem ser usados no caso de envolvimento meníngeo. Anfotericina B é indicada para casos graves[61]. Outra opção terapêutica é terbinafina. Nos quadros com icterícia obstrutiva, pode ser necessário tratamento cirúrgico[7].

Novas abordagens experimentais têm sido testadas, incluindo vacinas de DNA e formulações nanoestruturais. O tempo de tratamento é longo, por no mínimo seis meses, com elevada taxa de não adesão e sequelas[62].

Doenças hepáticas causadas por protozoários

Amebíase

Infecção causada pelo protozoário *Entamoeba histolytica*, cuja forma invasiva é mais prevalente nas regiões tropicais e subtropicais, onde é considerada um importante problema médico-social, principalmente nas classes sociais mais desfavorecidas com precárias condições sanitárias. É a terceira doença parasitária de maior mortalidade mundial, com cerca de 100 mil mortes por ano[63,64]. Estima-se que ao redor de 10% da população mundial esteja infectada pelo protozoário e que o abscesso hepático ocorra em torno de 8,5% entre todos os pacientes com amebíase[16].

Patogenia e histopatologia

A transmissão da infecção se faz por via orofecal, pela ingestão de alimentos contendo cistos maduros do parasita. Quando chegam ao intestino delgado, esses cistos sofrem o processo do desencistamento, liberando uma ameba, denominada metacisto que, após sofrer divisões citoplasmáticas, origina os trofozoítos metacísticos que, por sua vez, migram para o intestino grosso onde crescem e se multiplicam[65,66].

No intestino grosso, há a invasão da parede colônica, ocasionando úlceras profundas, às vezes com perfurações. As amebas então podem invadir os vasos sanguíneos e dirigir-se ao fígado, embora outros órgãos também possam ser secundariamente acometidos, como os pulmões, sistema nervoso central e pele. Através do sistema porta alcançam o parênquima hepático, onde produzem necrose lítica, progressiva e confluente, inicialmente uma hepatite amebiana aguda e depois, um abscesso hepático.

As lesões podem ser únicas ou múltiplas e mais frequentemente estão localizadas no lobo hepático direito.

Quadro clínico

O fígado é a principal localização extraintestinal da amebíase e sua principal forma de apresentação é o abscesso hepático. Quando há acometimento hepático, os sintomas mais frequentes são dor em hipocôndrio direito, algumas vezes com irradiação para o ombro do mesmo lado, febre alta e calafrios. Com a progressão da doença, surgem sinais mais evidentes de toxemia, com palidez cutânea, sudorese e sinais de comprometimento de base pulmonar direita. Os abscessos progridem em direção à superfície hepática, podendo romper para dentro de órgãos adjacentes ou comprimi-los[65].

Diagnóstico

Laboratorialmente verificam-se anemia e leucocitose importante com desvio à esquerda, sem eosinofilia. As alterações enzimáticas hepáticas costumam ser discretas, com aumento moderado de fosfatase alcalina e alargamento de tempo de protrombina[65].

Na amebíase extraintestinal, é fundamental o diagnóstico sorológico por técnica de ELISA e a pesquisa do parasita nas secreções aspiradas.

O diagnóstico por imagem tem importância fundamental na triagem inicial dos casos, orientando também a terapêutica. O exame mais solicitado inicialmente é a ultrassonografia e, para o estudo das estruturas vizinhas, solicita-se habitualmente a tomografia computadorizada de abdome ou a ressonância magnética do abdome. O desaparecimento radiológico da imagem pode demorar de três a nove meses[66].

A Figura 2 mostra o aspecto tomográfico de abdome do abscesso amebiano do fígado.

Tratamento

O tratamento para as formas invasivas intestinais e hepáticas é habitualmente feito com o uso de metronidazol por via oral; porém, em casos graves, o antibiótico poderá ser administrado por via endovenosa, associado à etofamida ou ao teclosam. A taxa de cura com metronidazol ou tinidazol supera 90%. Aspiração do abscesso é indicada em casos particulares, como ausência de resposta clínica em 48 a 72 horas, abscesso de lobo esquerdo e cápsula com pequena espessura. A cirurgia está indicada apenas na ruptura para víscera adjacente ou cavidade peritoneal.

Existem fatores prognósticos relacionados ao aumento da mortalidade, como bilirrubina total maior que 3,5 mg/dL, encefalopatia, volume do abscesso e albumina sérica < 2 g/dL. A duração dos sintomas e o tipo de tratamento não influenciam na taxa de mortalidade[64]. Estudos recentes focam no desenvolvimento de vacina contra componentes do protozoário, sendo a Gal-lecitina o alvo mais promissor[63].

Figura 2. Imagem tomográfica do abscesso amebiano do fígado.

Malária

Introdução e epidemiologia

A malária é uma infecção dos eritrócitos causada pelo *Plasmodium*, microrganismo unicelular. É transmitida pela picada do mosquito do gênero *Anopheles,* no Brasil, mais frequentemente o *Anopheles darlingi* e é um importante problema de saúde, com considerável morbimortalidade nas regiões tropicais. A Figura 3 mostra o índice parasitário anual de malária (número de exames positivos por 1.000 habitantes) de acordo com a região brasileira, destacando-se a predominância de casos na região Norte.

No Brasil, três espécies de *Plasmodium* são capazes de produzir a doença, *P. vivax* e *P. falciparum* são as espécies predominantes, enquanto o *P. malariae* é raramente diagnosticado e o *P. ovale* não ocorre no país.

Patogênese

A transmissão da doença é feita de homem para homem com a intermediação da picada do mosquito infectado com esporozoítas. A transmissão por outra via, como picada por agulha contaminada ou transmissão de sangue é incomum, e a infecção via transplacentária tem importância restrita nas áreas endêmicas.

Após a penetração no hospedeiro, os microrganismos são levados até o fígado, onde invadem as células hepáticas, multiplicam-se e formam os merozoítas (ciclo esquizônico pré-eritrocítico, com duração média de seis dias). Após o rompimento de células hepáticas, os merozoítas alcançam os capilares sinusoidais e iniciam o ciclo eritrocítico da doença (ciclo esquizônico eritrocítico, com duração de 36 a 48 horas), com formação dos trofozoítas, esquizontes, rosáceas e merozoítas sanguíneos, multiplicação assexuada do parasita, os quais parasitam novas hemácias; e também os gametócitos masculinos e femininos que, ao serem ingeridos por um anofelino, dão início ao ciclo sexuado do parasita. O estágio hepático geralmente não resulta em disfunção hepática e sim o estágio sanguíneo,

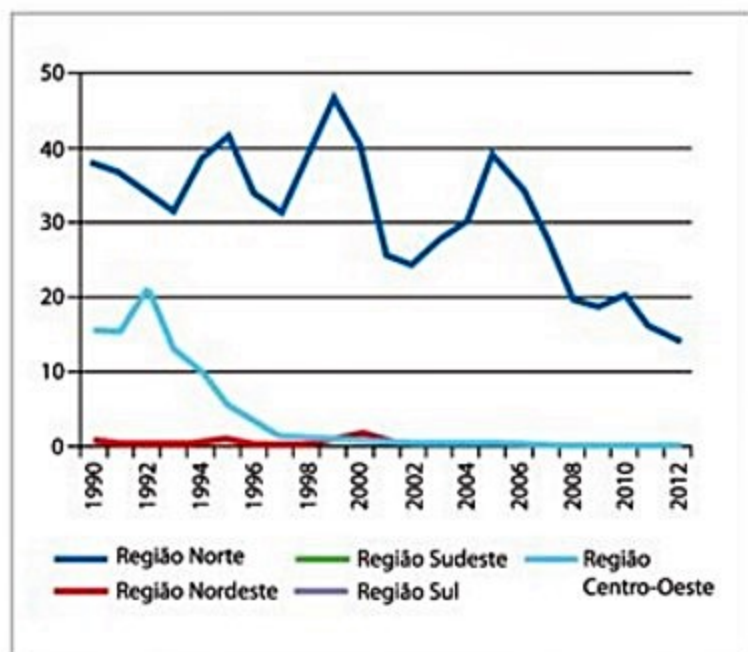



Figura 3. Índice parasitário anual de malária segundo Região – 1990-2012. Fontes: Todas as UF, 1990 a 1995: Sistema de Informação Série Histórica de Malária (SHM) – BRAZ RM & TAUIL PL – Informações sobre malária no Brasil: uma proposta de registro em meio magnético [Monografia de Especialização em Saúde Coletiva]. Brasília (DF): Universidade de Brasília, 1999; 1996 a 2002: MS/SVS, Sistema de Informação do Programa Nacional de Controle da Malária (SISMAL); 1996 a 2003: MS/SVS, Sistema de Informação do Programa Nacional de Controle da Malária (SISMAL); a partir de 2004: MS/SVS, Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

por meio do sequestro de eritrócitos por sinusoides e inflamação hepatocitária[67].

O rompimento das hemácias libera na corrente sanguínea, além dos parasitas, o fator de necrose tumoral (TNF) e o glicosilfosfatidilinositol (GPI), antígenos e hemoglobina. A intensidade das manifestações desencadeadas por esses fatores decorre do nível parasitêmico[68]. Enquanto a imunidade humoral é direcionada para o estágio extracelular, que inclui esporozoítas e merozoítas, a imunidade celular mediada por linfócitos T tem seu maior papel no estágio hepático[69].

Quadro clínico

É caracterizado por febre, mialgia, astenia e hepatoesplenomegalia. Na infecção pelo *P. falciparum* podem ocorrer quadros mais graves, com febre alta (> 40 °C), taquicardia, cefaleia, náuseas, vômitos, desequilíbrio eletrolítico, hipotensão arterial, coagulação intravascular (CIVD), insuficiência renal, coma, icterícia de padrão colestático. Anemia está presente na quase totalidade dos casos[70].

O fígado é acometido na fase pré-eritrocítica e na fase de repercussão sistêmica, quando o quadro é compatível com uma hepatite malárica, e a icterícia uma consequência de lesão hepatocelular[68].

Diagnóstico

A pesquisa direta do parasita da malária pela técnica da gota espessa permite o diagnóstico de modo rápido. As enzimas hepáticas elevam-se discretamente e as bilirrubinas elevam-se proporcionalmente à densidade parasitária, com predominância da fração direta. A atividade de protrombina apresenta valores muito baixos apenas nas formas graves da doença quando há a presença de CIVD[7]. À histologia hepática verificam-se importantes hiperplasia e hipertrofia do sistema monofagocitário e a presença de pigmento malárico.

Tratamento

Os esquemas terapêuticos utilizados variam com a espécie de plasmódio e a gravidade do quadro clínico. A cloroquina permanece como droga de eleição no tratamento da malária causada por *P. vivax* e *P. malariae*, apesar de relatos recentes de resistência do *P. vivax*[71], enquanto nos casos atribuídos ao *P. falciparum*, já resistentes à cloroquina, devem ser tratados com associação de drogas (quinino isoladamente ou quinino + tetraciclina). A droga opcional é a mefloquina, e a primaquina, que é gametocitocida, é utilizada nos dois esquemas. A primaquina é a única droga antimalárica capaz de eliminar os esquizontes e hipnozoítos intra-hepáticos de *Plasmodium vivax*, com eficácia dependente do uso concomitante de outras drogas antimaláricas, especialmente a cloroquina. Tafenoquina é uma droga promissora como alternativa à primaquina[72]. Os pacientes com a forma grave da doença devem ser tratados em ambiente hospitalar, muitas vezes necessitando de unidade de terapia intensiva. Ainda não há vacina disponível[73].

Calazar

Introdução e epidemiologia

Doença considerada uma das maiores endemias brasileiras, responsável por aproximadamente 3.500 casos notificados/ano, com maior incidência no Nordeste do Brasil, como demonstrado na Figura 4[18]. Anteriormente,

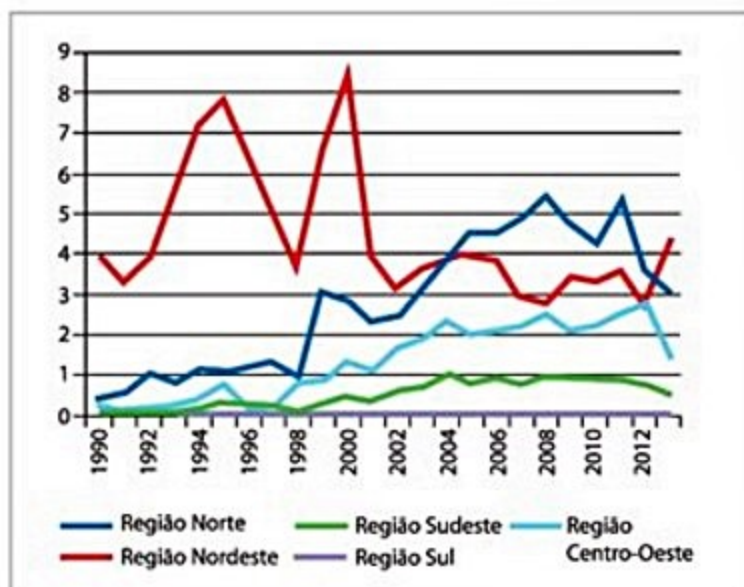



Figura 4. Taxa de incidência de calazar por ano, de acordo com a região – 1990-2012. Fonte: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), até 1997: Boletins de notificação seminal. A partir de 1998: Sistema de Informação de Agravos de Notificação – (SINAN).

era localizada em zonas rurais, atualmente apresentando franca expansão para grandes centros urbanos. É uma protozoose amplamente difundida nas regiões tropicais e subtropicais do planeta, causada por protozoários pertencentes ao complexo *L. donovani*, do gênero *Leishmania – Leishmania infantum* na Europa e *Leishmania chagasi* nas Américas. No Brasil, é conhecida como leishmaniose visceral, leishmaniose visceral americana, calazar americano e calazar neotropical[68,74].

Nas Américas, a transmissão se faz pela picada de um flebotomíneo, a *Lutzomya longipalpis*, e os reservatórios conhecidos são o cão, a raposa e alguns canídeos silvestres. As leishmânias são parasitas intracelulares que infectam sobretudo as células do sistema macrófago-linfocítico e, portanto, os órgãos mais atingidos são fígado, baço, medula óssea, pulmões e tecido linfoide do intestino delgado, provocando alterações importantes na imunidade celular e humoral do hospedeiro, que são reversíveis com a cura[68].

Quadro clínico

A doença pode instalar-se de forma brusca ou gradual. Na forma gradual, pode ser assintomática, insidiosa ou transitória, enquanto na forma brusca, surge quadro palustre ou entérico[68]. Clinicamente caracteriza-se por febre de longa duração, hepatoesplenomegalia sempre presente em todas as fases e desnutrição, além de repercussões clínicas decorrentes da queda de imunidade e dos fenômenos hemorrágicos.

O Quadro 8 mostra os principais sinais e sintomas da doença, de acordo com a fase evolutiva.

Diagnóstico

O diagnóstico etiológico pode ser feito tanto pelo encontro do parasita em material colhido de órgãos e tecidos (p. ex., da medula óssea, baço, fígado e outros) quanto pelo cultivo *in vitro* utilizando-se meios NNN, com a positividade ocorrendo entre o 5º e o 15º dia após a semeadura. A intradermorreação de Montenegro é negativa na fase aguda da doença, tornando-se positiva após seis meses a três anos de cura clínica. Dos testes sorológicos, a imunofluorescência indireta é a mais recomendada, sendo que títulos superiores a 1:90 são sugestivos da doença, podendo ocorrer, em titulações mais baixas, reação cruzada com a leishmaniose tegumentar e com a doença de Chagas. A detecção por PCR, apesar de problemas relacionados a sensibilidades e especificidades variáveis, é considerada atualmente a melhor opção diagnóstica[75].

O quadro anatomopatológico clássico do fígado acometido pela doença mostra acentuadas hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer, com vários parasitas facilmente identificados, como pode ser visto na Figura 5.

Quadro 8. Sinais e sintomas do calazar de acordo com a fase evolutiva da doença

Período inicial
Febre, inapetência, diarreia e disenteria, emagrecimento, astenia e mialgia, dores articulares, agitação e convulsões, queda de pelos, hemorragia digestiva, amenorreia e metrorragia, epistaxe
Período de estado
Febre irregular, anemia, emagrecimento, edemas e ascite, hemorragias
Período final
Caquexia, disenterias, pneumonias, anemia, amigdalites, otites, nefrites, toxemia, miocardite, púrpura, hemorragias

Tratamento

No tratamento do calazar são utilizados quimioterápicos (antimonial pentavalente e diamidinas aromáticas, antibióticos), anfotericina B e aminosidina, e imunoterápicos (interferon gama). A medicação de escolha é o antimoniato de N-metilglucamina, IM ou EV, durante 20 dias seguidos. Nos casos resistentes ou de intolerância aos antimoniais, emprega-se a anfotericina B ou isotianato de pentamidina. Nenhuma terapia isolada oferece eficácia satisfatória com segurança. Novas drogas como miltefosina oral e AmBisome têm sido implementadas na última década. A combinação de terapias pode reduzir o tempo de tratamento, efeitos colaterais e o desenvolvimento de resistência[75].

O tratamento adequado apresenta um elevado índice de cura, com baixo percentual de recidivas, exceto nos pacientes coinfectados com o HIV. Apesar disso, há relatos de aumento de resistência às drogas clássicas[76] (Figura 5).

Doenças hepáticas causadas por helmintos

Hidatidose

Introdução e epidemiologia

É uma zoonose que parasita o homem e outros mamíferos, causada por larvas de cestoides do gênero *Echinococcus*. Distribuída por todos os continentes, predomina onde o pastoreio de ovinos é feito com o auxílio de cães. O Brasil registra casos principalmente na região Sul[77].

Figura 5. Aspecto histopatológico do fígado na leishmaniose visceral.

Existem quatro espécies que podem infectar o homem: *E. granulosus, E. multiloculares, E. vogeli* e *E. oligarthrus*. Excetuando o *E.* mutiloculares, as outras três espécies podem causar cistos hepáticos, com a diferença que apenas o *E. granulosus* leva à formação de cisto hepático único e os demais ocorrem mais raramente nas Américas Central e do Sul.

Patogênese

O homem se contamina por ingestão de alimentos contendo ovos do parasita eliminados pelas fezes de cães e outros canídeos silvestres. No duodeno, há a eclosão dos ovos liberando a oncosfera, que atravessa a mucosa intestinal e alcança os vasos mesentéricos e, pela veia porta, chega ao fígado e, a partir daí, para os pulmões e outros órgãos, onde se desenvolve, formando o cisto hidático[77].

Quadro clínico

O cisto hidático se localiza preferencialmente no fígado (70% dos casos), pulmão, baço, rim, ossos e cérebro. Os sintomas são raros e costumam surgir quando há o crescimento do cisto a ponto de proporcionar compressão de estruturas vizinhas a sua localização, ocasionando, portanto, sintomas variáveis. A presença do cisto no fígado leva à hepatomegalia e compressão de estruturas vizinhas, podendo levar ao surgimento de icterícia e hipertensão portal. Caso ocorra ruptura espontânea do cisto, pode haver quadro de colangite aguda, com febre, calafrios, dor abdominal alta, vômitos e icterícia.

Diagnóstico

A ultrassonografia tornou-se o método de escolha no diagnóstico da equinococose abdominal. O cisto se apresenta como uma lesão anecoica, às vezes, com presença de vesículas-filhas no interior do cisto maior, que confere um aspecto característico da equinococose ao exame ultrassonográfico. A Figura 6 mostra o aspecto do cisto hidático à ultrassonografia.

Figura 6. Cisto hidático. Forma calcificada ao exame ultrassonográfico.

Os exames bioquímicos hepáticos mostram maiores alterações se houver obstrução biliar, com elevações mais acentuadas das bilirrubinas às custas da fração direta, aumento dos níveis de amilase, da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltranspeptidase. O hemograma também apresenta leucocitose com desvio à esquerda.

Os exames sorológicos confirmam a suspeita clínica dos exames de imagem e são realizados por técnica de ELISA e Western-Blot[67].

Tratamento

Quatro tipos de abordagens terapêuticas são relatadas no manejo clínico desses pacientes: cirurgia, técnicas percutâneas e farmacoterapia para cistos ativos, além da abordagem *watch and wait* para cistos inativos.

Cistos pequenos (< 5 cm) e univesiculares tendem a responder bem ao tratamento com albendazol, enquanto cistos maiores são tratados preferencialmente com albendazol associado à punção, aspiração e uso de escolecida no espaço resultante. Cistos gigantes (> 10 cm) devem ser drenados até que o débito seja mínimo, o que geralmente ocorre em cerca de três semanas. A cirurgia é reservada para cistos complicados, com ruptura, fistulização, compressão de órgãos adjacentes, hemorragia ou infecção[78]; não havendo diferenças significativas entre a abordagem laparoscópica e a cirurgia aberta[79].

Tratamento quimioterápico com albendazol ou mebendazol de longa duração está indicado para pacientes inoperáveis, na prevenção da equinococose secundária[69].

Esquistossomose

Introdução e epidemiologia

A infecção no homem ocorre por trematoides pertencentes ao gênero *Schistosoma*, tendo como principais espécies o *Schistosoma mansoni*, o *Schistosoma hematobium* e o *Schistosoma japonicum*. Outras espécies, como o *Schistosoma mekongi* e o *Schistosoma intercalatum*, podem também causar doença hepática, mas têm distribuição geográfica limitada na Ásia e na África, respectivamente[80]. No Brasil, a esquistossomose mansônica é endêmica no Nordeste, onde afeta ao redor de 2,5 milhões de pessoas, apesar do programa de controle da infecção do hospedeiro intermediário e do tratamento medicamentoso dos infectados. Esse fato, entretanto, levou à diminuição do surgimento de formas mais graves, como a hepatoesplência[81].

Patogênese

O ciclo de vida do parasita inclui um estágio sexuado do *Schistosoma mansoni* adulto no hospedeiro definitivo, por exemplo, o homem, e um estágio assexuado no hospedeiro intermediário, o molusco do gênero *Biomphalaria*. Após quatro semanas de infecção, o caramujo elimina milhares de cercárias, formas infectantes para o homem e outros hospedeiros vertebrados. Após penetrarem pela pele, as cercárias são chamadas de esquistossômulos e migram para os pulmões e daí para o fígado, onde amadurecem, tranformando-se em vermes

adultos. Na forma de parasitas adultos, acasalam-se e migram contra a corrente sanguínea para as vênulas mesentéricas, onde iniciam a oviposição, com uma média de 100 a 300 ovos/dia. Um considerável número de ovos passa para a luz intestinal e são expelidos nas fezes; outros, ficam presos na parede intestinal e são levados pelo sangue portal para o fígado.

No fígado, os ovos permanecem viáveis por aproximadamente três semanas e secretam produtos que desencadeiam uma reação granulomatosa inicial, os quais, em infestações mais importantes, resultam em grave fibrose hepática portal[81]. As Figuras 7 e 8 ilustram os aspectos ultrassonográficos e histológicos da fibrose hepática, respectivamente.

Formas clínicas

Forma aguda (febre de Katayama): decorrente de uma infecção recente. As manifestações clínicas podem estar ausentes, sobretudo em áreas endêmicas; entretanto, quando presentes, pode-se observar com mais frequência: febre, calafrios, cefaleia, astenia, náuseas e vômitos. Mais raramente pode haver diarreia aquosa grave, às vezes sanguinolenta, tosse não produtiva e perda de peso. A forma aguda da esquistossomose habitualmente progride de um período assintomático para a forma crônica da doença.

Forma crônica: pode ser dividida em intestinal, hepatointestinal, hepatoesplênica (compensada e descompensada), pulmonar e outras formas[81]. Com o intuito de estudo mais minucioso, remete-se o leitor para o capítulo específico referente ao tema.

Figura 7. Aspecto ultrassonográfico da fibrose periportal na esquistossomose mansônica[84].

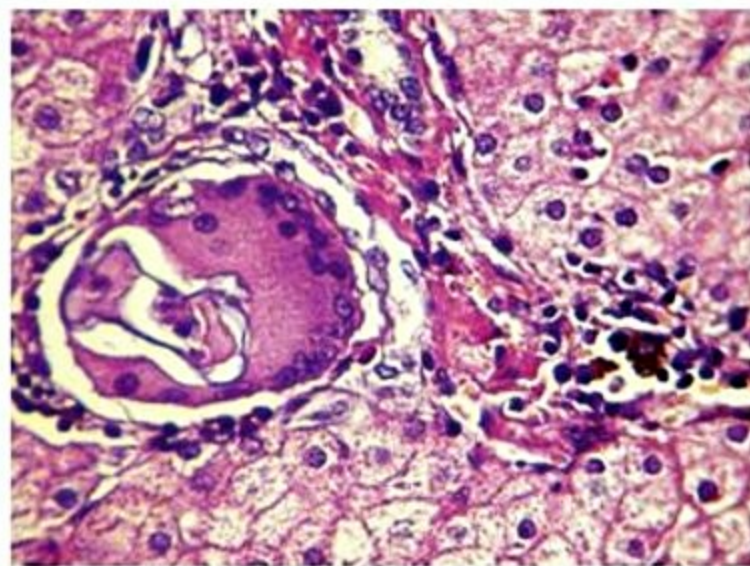



Figura 8. Aspecto histológico do fígado com presença de fragmento do ovo do schistossoma.

Diagnóstico

Métodos de diagnóstico direto são baseados no encontro de ovos ou de miracídios em seu interior. Os ovos podem ser encontrados nas fezes pelo método quantitativo de Kato-Katz[82] e a biópsia retal está indicada nos casos suspeitos com testes parasitológicos negativos.

Métodos imunológicos, imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta e teste de ELISA têm elevado grau de positividade.

Outros métodos são utilizados como auxiliares no diagnóstico, principalmente na forma hepatoesplênica, como a ultrassonografia e a biópsia hepática[81].

Tratamento

O tratamento está indicado em todos os estágios e formas clínicas da esquistossomose; entretanto, alguns pacientes com formas mais avançadas da doença podem não tolerar os medicamentos. Existem duas drogas eficazes para o tratamento dessa helmintíase: oxamniquina, na dose única de 15 mg/kg de peso para adultos e 20 mg/kg de peso para crianças e praziquantel, na dose única de 40 mg/kg de peso para adultos e 60 mg/kg de peso para crianças, ambas administradas por via oral[81].

A taxa de cura parasitológica absoluta com uso de praziquantel varia de 52 a 92% em estudo do Senegal (1993) e em estudo brasileiro (2006/2007), respectivamente. Em crianças menores que cinco anos, existe pouca evidência científica de que essas doses possam ser menos efetivas e são necessárias novas pesquisas com essa finalidade[83].

Considerações finais

Além das infecções virais e bacterianas, outros agentes, como parasitas e fungos, podem causar doenças hepáticas, locais e sistêmicas, com quadro clínico variando desde alterações discretas até formas graves de apresentação.

O abscesso piogênico do fígado ocorre habitualmente em pacientes portadores de doença do trato biliar, podendo, entretanto, surgir após trauma abdominal, contundente ou penetrante. Ressalta-se o fato de que em torno de 50% das vezes não se consegue encontrar o foco primário da infecção.

Entre as infecções fúngicas mais prevalentes na América do Sul, a blastomicose sul-americana ou paracocci-

dioidomicose compromete particularmente os pulmões e tecidos cutâneo-mucosos, sendo relativamente frequente o envolvimento hepático, pela disseminação hematogênica, a partir de outros tecidos. Ressalta-se que a infecção hepática é geralmente assintomática, embora a hepatomegalia esteja presente em torno de 50% dos casos na população brasileira.

Nas infecções por protozoários, a *Entamoeba histolytica* é a mais prevalente nas regiões tropicais e subtropicais em populações mais carentes de saneamento básico adequado, podendo acometer, além dos intestinos, outros órgãos, entre os quais o fígado, na forma de abscessos amebianos.

Entre as doenças hepáticas causadas por helmintos, destacam-se a hidatidose, causada por larvas de cestoide do gênero *Echinococcus* e a esquistossomose, causada por trematoides do gênero *Schistossoma*. O método diagnóstico de escolha para a equinococose abdominal é a ultrassonografia na caracterização do cisto hidático, enquanto o método de diagnóstico direto da esquistossomose é baseado no encontro de ovos nas fezes.

Referências bibliográficas

1. Sherlock S, Dooley J. The Liver in Infections. In: Sherlock S, Dooley J, editors. Diseases of the Liver and Biliary System. 10th ed. London: Blackwell Science: 1997. p.497-529.
2. Reid-Lombardo KM, Khan S, Sclabas G. Hepatic Cysts and Liver Abscess. Surg Clin N Am. 2010;90:679-97.
3. Crippin JS, Wang KK. An unrecognized etiology for pyogenic hepatic abscess in normal hosts: Dental disease. Am J Gastroenterol. 1992;87(12):1740-3.
4. Srivastava ED, Mayberry JF. Pyogenic liver abscess: a review of etiology, diagnosis, and intervention. Dig Dis. 1990;8(5):287-93.
5. Rustgi AK, Ritcher JM. Pyogenic and amebic liver abscess. Med Clin North Am. 1989;73(4):847-58.
6. Chen SY, Lin CH, Chang HM, Yu JC, Yu CY, Chang FY, Hsieh CB. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: gas-forming pyogenic liver abscess. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(1):133.
7. Carrilho FJ, Farias AQ, Bittencourt PL, Alves VFA, Gayotto, LLC. O Fígado e as Infecções. In: deMattos AA, Dantas W, editors. Compêndio de Hepatologia. 2nd ed. Fundo Editorial BYK: 2001. p.321-63.
8. Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Pyogenic liver abscess: recent trends in etiology and mortality. Clin Infect Dis. 2004;39:1654-9.
9. Barnes PF, De Cock KM, Reynolds TN, Ralls PW. A comparison of amebic and pyogenic abscesses of the liver. Medicine. 1987;66(6):472-83.
10. Barreda R, Ros PR. Diagnostic imaging of liver abscess. Crit Rev Diagn Imaging. 1992;33(1-2):29-58.
11. Levison ME, Bush LM. Peritonitis and other intra-abdominal infections. In: Mandell JE, Bennet R, Dolin MJ, editors. Infectious Diseases. Churchill Levingstone; 1995. p.705-40.
12. Chung YFA, Tan YM, Lui HF, Tay KH, Lo RHG, Kurup A, Tan BH. Management of pyogenic liver abscesses-percutaneous or open drainage? Singapore Med J. 2007;48(12):1160.
13. Alvarez Perez JA, Gonzalez JJ, Baldonedo RF, Sanz L, Carreno G, Rodriguez JI, et al. Clinical course, treatment, and multivariate analysis of risk factors for pyogenic liver abscess. Am J Surg. 2001;181(2):177-86.
14. Bertel CK, van Heerden JA, Sheedy PF 2nd. Treatment of pyogenic hepatic abscesses: surgical vs. percutaneous drainage. Arch Surg. 1986;121(5):554-8.
15. Giorgio A, de Stefano G, Di Sarno A, Liorre G and Ferraioli G. Percutaneous needle aspiration of multiple pyogenic abscesses of the liver: 13-year single-center experience. Am J Gastroenterol. 2006; 187:1585-90.
16. Doyle DJ, Hanbidge AE, O'Malley ME. Imaging of hepatic infections. Clinical Radiology. 2006;61:737-48.
17. Bergert H, Kersting S, Pyrc J, Saeger HD, Bunk A. Therapeutic options in the treatment of pyogenic liver abscess. Ultraschall Med. 2004;25:356-62.
18. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). Disponível em: www.saúde.gov.br. Acessado em: 14 maio 2014.
19. Utili R, Abernathy CO, Zimmerman HJ. Effects of Salmonella enteritidis endotoxin on the excretory function of the isolated perfused rat liver. Proc Soc Exp Biol Med. 1977;155(2):184-8.
20. Williams RK, Crosley K. Acute and chronic hepatic involvement of Brucellosis. Gastroenterology. 1982;83:455-8.
21. Dean AS, Crump L, Greter H, Hattendorf J, Schelling E, Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(12):1929.
22. Vallejo JG, Stevens AM, Dutton RV, Kaplan SL. Hepatosplenic abscess due to Brucella mellitensis report of a case involving a child and review the literature. Clin Infect Dis. 1996;22:485-9.
23. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, Rufi G, Corredoira J, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. Ann Intern Med. 1992;117(1):25-30.
24. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med. 2005;352:2325-36.
25. Bhatt BD, Zukerman MJ, HO H, Polly SM. Multiple actinomycotic abscesses of the liver. Am J Gastroenterol. 1990;85:309-10.
26. Lee JD, Kim PG, Jô HJ, Park DH, Seo EJ. A case of primary hepatic actinomycosis. J Korean Med Sci. 1993;8:385-9.
27. Miyamoto MI, Fang FC. Pyogenic liver abscess involving actynomyces: case report and review. Clin Infect Dis. 1993;16:303-9.
28. Smith AJ, Hall V, Thakker B, Gemmell CG. Antimicrobial susceptibility testing of Actinomyces species with 12 antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother. 2005;56:407-9.
29. Rezifa H, Derbal S, Abdelfattah S, Queslati H. Perihepatite a Chlamydia: a propos de neuf cäs et revue de la literature. La Tunisie Medicale. 1993;71:97-103.
30. Keisler DS, Starke W, Looney DJ, Mark WW Jr. Early syphilis with liver involvement. JAMA. 1982;247:1999-2000.
31. Schlossberg D. Syphilitic hepatitis: a case report and review of the literature. Am J Gastroenterol. 1987;82:552-3.
32. Farrar WE. Leptospira species (leptospirosis). In: Mandell GL, Douglas RGJ, editors. Principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. p.1813-6.
33. Alves VAF, Gayotto LCC, de Britto T. Lleptospiral antigens in the liver of experimentally infected guinea-pig and their relation to the morphogenesis of liver damage. Exp Toxicol Pathol. 1992;44:425-34.
34. Notheis WF, Kramer BK, Leser HG Ruschoff J, Kromer EP, Riegger AJ. A severe course of leptospirose with acute kidney failure and extensive icterus (Weil's disease). Dtsch Med Wochenschr. 1993;118:1437-41.
35. Alves VAF, Vianna MR, Yasuda PH, Brito T. Detection of leptospiral antigen in human liver and kidney using immunoperoxidase staining procedure. J Pathol. 1987;151:125-31.
36. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD008264.
37. Charan J, Saxena D, Mulla S, Yadav P. Antibiotics for the treatment of Leptospiroses: systematic review and meta-analysis of controlled trials. Int J Prev Med. 2013;4(5):501-10.
38. Zunino M, Pizarro P. Leptospirosis. A literature review. Rev Chil Infect. 2007;24(3):220-6.
39. Botelho-Nevers E, Raoult D. Host, pathogen and treatment-related prognostic factors in rickettsioses. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30(10):1139-50.
40. Plekhanova TM, Lukin EP, Ruchlo VM, Makhlai AA, Perepelkin VS. Richettsioses: their chemoprophylaxis and chemoterapy. Voen Med Zh. 1998;319:64-8.
41. Fox E. Tuberculosis. In: Strickland GT, editors. Hunter's Tropical Medicine. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p.458-83.
42. Wu Z, Wang WL, Zhu Y, Cheng JW, Dong J, Li MX, et al. Diagnosis and treatment of hepatic tuberculosis: report of five cases and review of literature. Int J Clin Exp Med. 2013;6(9):845-50.
43. Sonika U, Kar P. Tuberculosis and liver disease: management issues. Tropical Gastroenterol. 2012;33(2):102-6.
44. Holty J, Gould M, Meinke L, Keeffe E, Ruoss S. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Liver Transplantation. 2009;15:894-906.
45. Lucas SB. Other viral and infectious diseases and HIV- related liver disease. In: Macsween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portmann BC, editors. Pathology of the liver. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1994. p.269-315.
46. de la Torre P, Reboli AC. Micafungin: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2014;9:27-39.
47. George J, Reboli AC. Anidulafungin: when and how? The clinician's view. Mycoses. 2012;55(1):36-44.
48. Mikulska M, Novelli A, Aversa F, Cesaro S, de Rosa FG, Girmenia C, et al. Voriconazole in clinical practice. J Chemother. 2012;24(6):311-27.
49. El-Kersh K, Rawasia WF, Chaddha U, Guardiola J. Rarity revisited: cryptococcal peritonitis. BMJ Case Rep. 2013;2013.
50. Lin JI, Kabir MA, Tseng HC, Hillman N, Moezzi J, Gopalswamy N. Hepatobiliary dysfunction as the initial manisfestation of disseminated cryptococcosis. J Clin Gastroenterol. 1999;28:273-5.
51. Mabee CL, Mabee SW, Kirkpatrick RB, Koletar SL. Cirrhosis: a risk factor for cryptococcal peritonitis. Am J Gastroenterol. 1995;90(11):2042-5.
52. Li SS, Mody CH. Cryptococcus. Proc Am Thorac Soc. 2010;7(3):186-96.
53. Aidé MA. Histoplasmose. J Bras Pneumol. 2009;35(11):1145-51.
54. Hay RJ. Histoplasmosis. In: Strickland GT, editor. Hunter's Tropical Medicine. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991. p.523-6.
55. Oh YS, Lisker-Melman M, Korenblat KM, Zuckerman GR, Crippin JS. Disseminated histoplasmosis in a liver transplant recipient. Liver Transpl. 2006;12(4):677-81.
56. Wheat J, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA. Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with His-

toplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007;45:807-25.
57. Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, Sato PK, Shikanai-Yasuda MA, Soares Felipe MS. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. Future Microbiol. 2013;9:1177-91.
58. Martinez R. Paracoccidioidomycosis. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. Digestive Tract Lesions. Boca Raton: CRC Press; 1993. p.289-302.
59. Teles FR, Martins ML. Laboratorial diagnosis of paracoccidioidomycosis and new insights for the future of fungal diagnosis. Talanta. 2011;85(5):2254-64.
60. Marques SA. Paracoccidioidomycosis. Clin Dermatol. 2012;30(6):610-5.
61. Goldani LZ. Gastrointestinal Paracoccidioidomycosis. J Clin Gastroenterol. 2011;45:87-91.
62. Cerri GG, Del Negro G, Magalhães Jr. A, Magalhães A, Amato V. Utilização da ultra-sonografia e da linfografia na forma linfática da paracoccidioidomicose. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo. 1983;38(4):160-3.
63. Quach J, St-Pierre J, Chadee K. The future for vaccine development against Entamoeba histolytica. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(6):1514-21.
64. Choudhuri G, Rangan M. Amebic infection in humans. Indian J Gastroenterol. 2012;31(4):153-62.
65. Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. Clin Liver Dis. 2012;16(2):271-83.
66. Silva EF, Salles MJC. Amebíase. In: Cimerman B, Cimerman S, editors. Parasitologia humana e seus fundamentos gerais. São Paulo: Atheneu; 1999. p.113-21.
67. Singh MM, Pockros PJ. Hematologic and oncologic diseases and the liver. Clin Liver Dis. 2011;15(1):69-87.
68. Daher RR. O fígado na malária humana. In: Silva AO, D'Albuquerque LC, editors. Hepatologia Clínica e Cirúrgica. São Paulo: Sarvier; 1986. p.505-10.
69. Tsuji M. A retrospective evaluation of the role of T cells in the development of malaria vaccine. Exp Parasitol. 2010;126(3):421-5.
70. Daher RR, Cardoso VM. O Fígado nas parasitoses. In: deMattos AA, Dantas W, editors. Compêndio de hepatologia. 2.ed. São Paulo: Fundo Editorial BYK; 2001. p.365-90.
71. Gonçalves LA, Cravo P, Ferreira MU. Emerging Plasmodium vivax resistance to chloroquine in South America: an overview. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(5):534-9.
72. Fernando D, Rodrigo C, Rajapakse S. Primaquine in vivax malaria: an update and review on management issues. Malar J. 2011;10:351.
73. Curtidor H, Vanegas M, Alba MP, Patarroyo ME. Functional, immunological and three-dimensional analysis of chemically synthesised sporozoite peptides as components of a fully-effective antimalarial vaccine. Curr Med Chem. 2011;18(29):4470-502.
74. Genaro O. Leishmaniose Visceral Americana. In: Neves DP, editor. Parasitologia Humana. São Paulo: Atheneu; 2000. p.56-69.
75. Ejazi SA, Ali N. Developments in diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis during the last decade and future prospects. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(1):79-98.
76. Yasinzai M, Khan M, Nadhman A, Shahnaz G. Drug resistance in leishmaniasis: current drug-delivery systems and future perspectives. Future Med Chem. 2013;5(15):1877-88.
77. Gerken SE. Echinococcus granulosus. In: Neves DP, editor. Parasitologia Humana. São Paulo: Atheneu; 2000. p.216-21.
78. Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A, Maestri M, Goblirsch S, Tamarozzi F. Cystic echinococcosis of the liver: A primer for hepatologists. World J Hepatol. 2014;6(5):293-305.
79. Tuxun T, Zhang JH, Zhao JM, Tai QW, Abudurexti M, Ma HZ, Wen H. World review of laparoscopic treatment of liver cystic 4 echinococcosis – 914 patients. Int J Infect Dis. 2014;24:43-50.
80. Dunn MA. Parasitic Disease. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC, editors. Schiff's Disease of the Liver. Philadelphia: Lipincott-Raven; 1999. p.1533-48.
81. Da Silva LC, Chieffi PP, Carrilho FJ. Schistosomiasis mansoni- Clinical features. Gastroenterol Hepatol. 2005;28(1):30-9.
82. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in Schistosomiasis mansoni. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1972;14:397-400.
83. Danso-Appiah A, Olliaro PL, Donegan S, Sinclair D, Utzinger J. Drugs for treating Schistosoma mansoni infection. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD000528.
84. Vezozzo DC, Farias AQ, Cerri GG, Da Silva LC, Carrilho FJ. Assessment of portal hemodynamics by Doppler ultrasound and of liver morphology in the hepatosplenic and hepatointestinal forms of schistosomiasis mansoni. Dig Dis Sci. 2006;51(8):1413-9.

Doenças Hepáticas Autoimunes

26

Eduardo Luiz Rachid Cançado
Andreia Silva Evangelista
Débora Raquel Benedita Terrabuio
Michelle de Carvalho Harriz

SUMÁRIO

Introdução

As doenças hepáticas autoimunes são menos prevalentes, mas não menos importantes, pois algumas delas podem ter aspectos clínico, bioquímico e histológico que se superpõem a diferentes causas de hepatopatias. Para se chegar ao diagnóstico de hepatite autoimune, há necessidade de excluir outras causas de desordens que envolvam os hepatócitos com as hepatites toxicomedicamentosas, a doença de Wilson e até mesmo a doença hepática gordurosa não alcoólica. Em relação às doenças colestáticas autoimunes, o diagnóstico diferencial far-se-á muitas vezes com colestases de origem genética e toxicomedicamentosas.

O diagnóstico nem sempre é direto e requer, com frequência, a análise de diversos parâmetros para mais bem defini-lo conforme critérios internacionalmente padronizados. Por vezes, o diagnóstico definitivo só se estabelece ao longo do acompanhamento de vários anos até que as alterações se polarizem para formas mais clássicas das doenças.

A hepatite autoimune é doença que tem alta taxa de morbimortalidade, que tem tratamento bem estabelecido e, se introduzido de forma correta e precoce, modifica completamente o prognóstico. O tratamento das doenças colestáticas ainda está em plano inferior ao das doenças hepatocitárias, mas se percebe claramente que há perspectivas futuras para ampliar a abordagem terapêutica. Muitas vezes, o papel mais importante do médico é o de orientar corretamente o paciente, pois correntemente depara-se com condutas incorretas e altamente prejudicais. Assim, nem sempre o correto é prescrever medicamentos, mas sim saber o que não administrar.

Abreviaturas

- ALT: alanina aminotransferase.
- AMA: anticorpo antimitocôndria.
- ANA: anticorpo antinúcleo.
- Anti-LKM1: anticorpo antimicrossoma de fígado e rim tipo 1.
- Anti-LC1: anticorpo anticitosol hepático tipo 1.
- Anti-SLA/LP: anticorpo antiantígeno hepático solúvel/fígado e pâncreas.
- ASMA: anticorpo antimúsculo liso.
- Anti-SepSecS: o-fosfoserina-tRNA:selenocisteina-tRNA sintase.
- AST: aspartato aminotransferase.
- FA: fosfatase alcalina.
- GGT: gamaglutamil transpeptidase.
- HH: hemocromatose hereditária.
- HAI: hepatite autoimune.
- HLA: antígeno leucocitário humano.

Hepatite autoimune

Introdução e definições

A hepatite autoimune (HAI) é doença inflamatória crônica, de curso progressivo, que frequentemente evolui para cirrose na ausência de tratamento imunossupressor. Acomete com mais frequência o sexo feminino na faixa de 5 a 25 anos, porém é diagnosticada em crianças com menos de 5 anos e em indivíduos após 50 anos e deve ser considerada no diagnóstico diferencial de todos os pacientes com doença hepática de origem não definida, uma vez que o tratamento adequado modifica o prognóstico.

Descrita inicialmente em 1950 por Waldenströn, que relatou um tipo de hepatite em mulheres jovens, foi subsequentemente associada a outras doenças autoimunes. Com a determinação dos anticorpos antinucleares (ANA) foi então designada hepatite lupoide e, em 1965, quando o anticorpo antimúsculo liso (ASMA) foi caracterizado como marcador da HAI, foi introduzido o termo hepatite autoimune, reconhecido como a melhor denominação pela comunidade internacional[1].

Está classificada em dois tipos de acordo com o padrão de autoanticorpos identificados: HAI do tipo 1 (HAI-1) na presença do ANA e do ASMA e HAI do tipo 2 (HAI-2) em caso de reatividade para o antimicrossoma de fígado tipo 1 (anti-LKM1) e anticitosol hepático tipo 1 (anti-LC1)[2]. Um terceiro tipo, caracterizado pelo anticorpo antiantígeno hepático solúvel, também chamado anticorpo antifígado e pâncreas (anti-SLA/LP) não foi universalmente aceito.

Dados epidemiológicos

Existem variações geográficas e raciais nas manifestações clínicas da HAI. Quando se compararam as características de pacientes com HAI do Brasil com aqueles acompanhados na Clínica Mayo (Rochester, MN, EUA), os brasileiros foram significativamente mais jovens e tiveram frequência menor de doenças autoimunes associadas do que os pacientes dos Estados Unidos[3] Os negros norte-americanos apresentam cirrose na biópsia hepática inicial em 85% dos casos, enquanto os pacientes de raça branca em apenas 38%; são mais jovens na apresentação clínica inicial, os níveis de bilirrubinas tendem a ser mais elevados e a atividade de protrombina menor e há necessidade de doses maiores de corticosteroides para indução de remissão[4]. A HAI-2 e os pacientes com HAI-2 são mais frequentemente do sexo feminino (como os pacientes com anti-SLA/LP) com idade de apresentação mais jovem em relação a dos outros subtipos, enquanto os portadores de HAI com os marcadores ANA e anti-SLA/LP isoladamente tendem a ser menos jovens.

Etiologia e fisiopatologia

A agressão hepatocelular na HAI é mediada por células, provavelmente por meio da citotoxicidade celular direta ou mediada por anticorpos[5] Desconhece-se, entretanto, o alvo antigênico responsável pelo desencadeamento da doença. Entre os agentes desencadeantes implicados, merecem destaque os vírus da rubéola, o citomegalovírus, Epstein-Barr e evidências atuais apontam os vírus das hepatites A e C como agentes desencadeantes potenciais. Certas medicações, como alfametildopa, nitrofurantoína, propiltiuracil, diclofenaco, interferon, minociclina e atorvastatina, podem induzir lesão hepatocelular semelhante à da HAI[6,7]. Também já foram descritos casos muito semelhante ao da HAI, incluindo reatividade para autoanticorpos, em pacientes em uso da medicação cimicifuga racemosa ou erva de São Cristovão, para o tratamento de crises de fogacho na menopausa por ser considerada fonte natural de fitoestrogênio[8].

O conhecimento a respeito dos autoantígenos responsáveis pelo desencadeamento da sequência de eventos na HAI ainda é rudimentar. O receptor de asialoglicoproteína, proteína de membrana específica para o fígado, com altos níveis de expressão em hepatócitos periportais, foi considerado um dos prováveis autoantígenos-alvo em razão do reconhecimento de epítopos pelos autoanticorpos correspondentes, bem como a indução de resposta proliferativa dos linfócitos na presença desse autoantígeno[9]. Peptídeos do citocromo P-450 também foram considerados antígenos relevantes, merecendo destaque nesse complexo enzimático, o CYP2D6, na HAI-2[10].

A lesão hepatocelular pode começar após a apresentação de um autoantígeno por células apresentadoras de antígenos via complexo maior de histocompatibilidade (MHC) e moléculas coestimulatórias. Consequentemente, várias citocinas podem dirigir a diferenciação de células CD4 auxiliares não sensibilizadas (Th0) para uma resposta celular Th-1 pela secreção de interferon-gama; ou estimulando células Th-17 patogênicas que secretam citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-17 (IL-17), ou células Th2 que secretam IL-13, IL-4 and IL-10. Esse repertório de estimulação indica que células efetoras múltiplas estão envolvidas na patogênese da HAI, provavelmente porque existem mecanismos imunorregulatórios defeituosos nessa entidade[11].

Os níveis séricos de IL-17 e IL-23, assim como a população de células IL-17+ no fígado estão significantemente elevados nos pacientes com HAI, comparado com outras hepatites crônicas e controles. A IL-17 induz a expressão de IL-6, que por sua vez pode estimular células Th-17, formando um círculo vicioso. Células efetoras Th17 parecem ser células efetoras-chave que regulam a patogênese da HAI via expressão hepática de IL-6[12].

A genética da HAI não segue o padrão mendeliano característico. O componente hereditário é pequeno, porém há poucos dados que permitem afastar sua importância na suscetibilidade à doença. A associação mais definida está relacionada aos alelos do MHC. Como ocorre com a maioria das doenças autoimunes, a resposta é dependente de células T, e todas as respostas mediadas por essas células são restritas ao MHC, isto é, aos antígenos leucocitários humanos (HLA) correspondentes.

Na América do Sul (Brasil, Argentina e Venezuela), a HAI tem sido associada a antígenos do HLA-DR13 codificados pelo alelo *DRB1*1301*[13,14]. No Brasil, essa associação foi restrita aos portadores de HAI-1 com a reatividade para o ASMA com o padrão específico para a HAI-1. Diferentemente do observado na HAI-1, a HAI-2 foi associada primariamente ao HLA-DR7 e com a reatividade para o anti-LKM1. O marcador genético mais frequente nos pacientes com anti-SLA/LP é o HLA-DR3[15]. Por outro lado, pacientes com reatividade isolada para o ANA não apresentaram perfil imunogenético peculiar. Há variações na suscetibilidade de acordo com diferentes regiões geográficas. Dessa forma, na Europa ocidental e na América do Norte, a associação de HAI-1 e HAI-2 foi mais vinculada ao HLA DR3[16]. No Canadá, a HAI-2 guardou relação com o HLA DR7 e DQ2[17]. O HLA DR4 também foi relacionado a HAI no Japão, no México e na Argentina e em pacientes com positividade para o ANA. Nos Estados Unidos e em países da Europa ocidental, o HLA DR4 foi associado à suscetibilidade secundária, em pacientes que não apresentavam o HLA DR3. Esse marcador na HAI-1 e na HAI-2 foi importante nos pacientes acompanhados no Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP apenas naqueles que foram negativos para o HLA-DR13 e o HLA-DR7, respectivamente.

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da HAI são variadas, sendo descritas apresentações com sintomas inespecíficos até quadros fulminantes e estão destacadas no Quadro 1[18-22].

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico da HAI se faz de forma interpretativa, não havendo um único exame que a diagnostique de maneira precisa. O grupo internacional de estudos da HAI, em 1993, padronizou o diagnóstico das formas clássicas da doença, levando em consideração o conjunto de 12 parâmetros em que se analisam as características mais comuns da HAI e tentou excluir outras causas de doenças hepáticas crônicas. Esses critérios foram revisados em 1999 e encontram-se na Tabela 1[23]. Com essa abordagem, o diagnóstico pode ser estabelecido retrospectivamente, após o tratamento ter sido realizado com corticosteroides e imunossupressores, ao se observar a resposta terapêutica e a recidiva depois da suspensão. Pode-se chegar ao diagnóstico da HAI nas formas clássicas, sem a necessidade de biópsia hepática e sem a reatividade de autoanticorpos em casos com outros parâmetros presentes muito característicos como uma biópsia hepática típica.

Em 2008, foram introduzidos também pelo grupo internacional de estudos da HAI os critérios simplificados, em que são avaliados quatro parâmetros mais importantes da doença que estão dispostos na Tabela 2[24]. Com essa abordagem, a resposta terapêutica não é valorizada e o diagnóstico é estático, pois não se valoriza a normalização dos exames e a recidiva após a suspensão do tratamento que é uma característica importante da doença. Da mesma forma não se atinge o diagnóstico definitivo de HAI sem que se faça uma biópsia hepática ou que se tenha reatividade de autoanticorpos em todos os

Quadro 1. Manifestações clínicas e formas de apresentação da hepatite autoimune[18-21]

Manifestação clínica	Características
Hepatite aguda	Icterícia, colúria, acolia fecal
Sintomas gerais	Adinamia, astenia, prurido, artralgia de pequenas articulações
Cirrose	Compensada, detectável por biópsia hepática, exames de imagem com alterações de morfologia hepática (fígado de dimensões reduzidas, atrofia de lobo direito e hipertrofia de lobos caudado e esquerdo, superfície irregular, hipertensão portal) e varizes de esôfago Descompensada com ascite, hemorragia digestiva alta secundária à hipertensão portal
Insuficiência hepática aguda grave	Mais comum na hepatite autoimune tipo 2 (HAI-2) Resposta não garantida à imunossupressão Evidência histológica de doença crônica indica curso subclínico prolongado Níveis séricos de bilirrubina elevados
Doenças autoimunes concomitantes	Frequente em ambos os tipos Doenças autoimunes de HAI são as mais frequentes Doenças reumatológicas mais frequentes na presença do ANA Outras: diabete melito tipo 1, artrite reumatoide, colite ulcerativa, doença celíaca, anemia hemolítica autoimune
Acidose tubular renal distal	Hipocalemia, fraqueza muscular, acidose metabólica e litíase renal e anticorpo antitúbulo coletor, HAI-2
Formas variantes da HAI Colangite esclerosante autoimune Hepatite autoimune com anticorpo antimitocôndria positivo (AMA)	Hepatite autoimune com anormalidades de ductos biliares e alterações laboratoriais de fosfatase alcalina, gamaglutamil transpeptidase Anticomplexo 2-oxoácido desidrogenase: reatividade contra as enzimas dos complexos piruvato desidrogenase, alfacetoácido desidrogenase e alfacetoglutarato desidrogenase, sem evidências de colestase*

ANA: anticorpo antinúcleo.
* São casos que têm todas as características bioquímicas, histológicas e de resposta terapêutica de HAI; muitos dos pacientes apresentam simultaneamente ANA ou SMA. Dessa forma, na presença do AMA em doentes com características de HAI, devem ser tratados como as formas clássicas da doença. Casos com essas características correspondem a 3 a 5% do total de pacientes com HAI[22].

Tabela 1. Sistema de escore para o diagnóstico de hepatite autoimune, 1999[23]

Parâmetros		Escore
Sexo feminino		+2
Relação fosfatase alcalina: AST ou ALT (xVN)		
< 1,5		+2
1,5-3,0		0
> 3,0		-2
Globulinas, gamaglobulinas ou IgG (número de vezes acima do limite máximo normal)		
> 2,0		+3
1,5-2,0		+2
1,0-1,5		+1
< 1,0		0
Autoanticorpos (títulos pela imunofluorescência indireta, em cortes de ratos)		
Adultos: ANA, ASMA, anti-LKM1		
> 1/80		+3
1/80		+2
1/40		+1
< 1/40		0
Crianças: ANA, ASMA, anti-LKM1		
> 1/20		+3
Crianças: ANA, anti-LKM1		
1/10-1/20		+2
Crianças: ASMA		
1/20		+2
1/10		0
Anticorpo antimitocôndria (AMA) positivo		-4
Marcadores virais		
Anti-VHA IgM, AgHBs ou anti-HBc IgM positivo		-3
Anti-VHC e RNA do VHC positivos		-3
Anti-VHA IgM, AgHBs, anti-HBc IgM ou anti-VHC negativos		+3
História de uso recente de drogas hepatotóxicas positiva/negativa		-4/+1
Consumo alcoólico: < 25 g/dia		+2
> 60 g/dia		-2
Outra doença autoimune no paciente ou em familiar de primeiro grau		+2
Histologia: hepatite de interface		+3
Rosetas		+1
Infiltrado inflamatório acentuado e predominantemente de plasmócitos		+1
Nenhuma das alterações acima		-5
Alterações biliares sugestivas de cirrose biliar primária ou colangite esclerosante primária		-3
Outra alteração sugestiva de outra etiologia		-3
Autoanticorpos auxiliares em pacientes com ANA, ASMA ou anti-LKM1 negativos: Anti-SLA/LP, anti-LC1, antiproteína específica hepática, antirreceptor de asialoglicoproteína, antiantígeno de membrana plasmática de hepatócito humano ou antifração glicoesfingolipídea da membrana plasmática de hepatócito: positivo/negativo		+2/0
HLA DR13 ou DR3 para HAI-1 e HLA DR7 e DR3 para HAI-2 (adaptados para o Brasil) em pacientes com reatividade negativa para os anticorpos*		+1
Resposta terapêutica		
Completa		+2
Recidiva durante ou depois da retirada do tratamento após resposta completa inicial		+3
Diagnóstico definitivo	Antes do tratamento	> 15
	Após o tratamento	> 17
Diagnóstico provável	Antes do tratamento	10-15
	Após o tratamento	12-17

ANA: anticorpo antinúcleo; ASMA: anticorpo antimúsculo liso; anti-LKM1: anticorpo antimicrossoma de fígado e rim tipo 1; anti-SLA/LP: anticorpo antiantígeno hepático solúvel/fígado e pâncreas; xVN: número de vezes o limite superior da normalidade; AMA: anticorpo antimitocôndria; anti-LC1: anticorpo anticitosol hepático tipo 1.

* Como no original, embora em número expressivo de publicações; não há a exigência de falta de reatividade para os autoanticorpos.

Tabela 2. Escore simplificado para diagnóstico da hepatite autoimune, 2008[24]

Parâmetros	Resultados	Escore
ANA ou ASMA	1/40	+1
Ou ANA ou ASMA	1/80	+2
Ou anti-LKM1	≥ 1/40	+2
Ou anti-SLA/LP	Positivo	+2
IgG	Acima de 1 xVN > 1,1 xVN	+1 +2
Histologia	Compatível Típica	+1 +2
Marcadores virais	Negativos	+2
Diagnóstico definitivo		≥ 7
Diagnóstico provável		6

ANA: anticorpo antinúcleo; ASMA: anticorpo antimúsculo liso; anti-LKM1: anticorpo antimicrossoma de fígado e rim tipo 1; anti-SLA/LP: antiantígeno hepático solúvel/fígado e pâncreas; xVN: número de vezes o limite superior da normalidade.

pacientes, o que torna limitada sua utilização nos pacientes com alterações pronunciadas da coagulação ou sem marcadores sorológicos o que se observa em cerca de 5 a 10% deles.

As aminotransferases, em geral, estão elevadas em mais de dez vezes o valor normal, mas há variação ampla, desde discretas alterações até valores que lembram os da hepatite aguda. No entanto, os valores de fosfatase alcalina raramente são maiores do que três vezes. Os níveis de bilirrubinas são extremamente variáveis, de acordo com a apresentação clínica em forma aguda, assintomática ou formas crônicas agudizadas[18-21].

Os autoanticorpos são os marcadores mais característicos da HAI, mas não patognomônicos. Consideram-se títulos elevados, aqueles com valores acima de 1/80. A maioria dos autoanticorpos circulantes na HAI não tem especificidade para autoantígenos hepáticos e não é, portanto, reconhecidamente patogênica. No Quadro 2[25,26], encontra-se a classificação da HAI de acordo com a reatividade dos autoanticorpos.

A HAI é o melhor exemplo de hepatite crônica com intensa atividade inflamatória, embora não haja alteração histológica patognomônica. São achados característicos: presença de necrose em saca-bocados (hepatite de interface ou atividade periportal importante), moderada a intensa atividade lobular, necrose em ponte, moderado a intenso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e rosetas (Figura 1). A avaliação conjunta desses achados histológicos e dos critérios diagnósticos pontuados tem alta especificidade e alto valor preditivo positivo, porém baixa sensibilidade para a HAI[27]. Deve ser indicada mesmo nos quadros clássicos, com o objetivo de estadiar e acompanhar o tratamento. Nas situações em que não houver condições clínicas para a realização, por exemplo, em casos de alterações da coagulação, pode-se optar por iniciar o tratamento imunossupressor e,

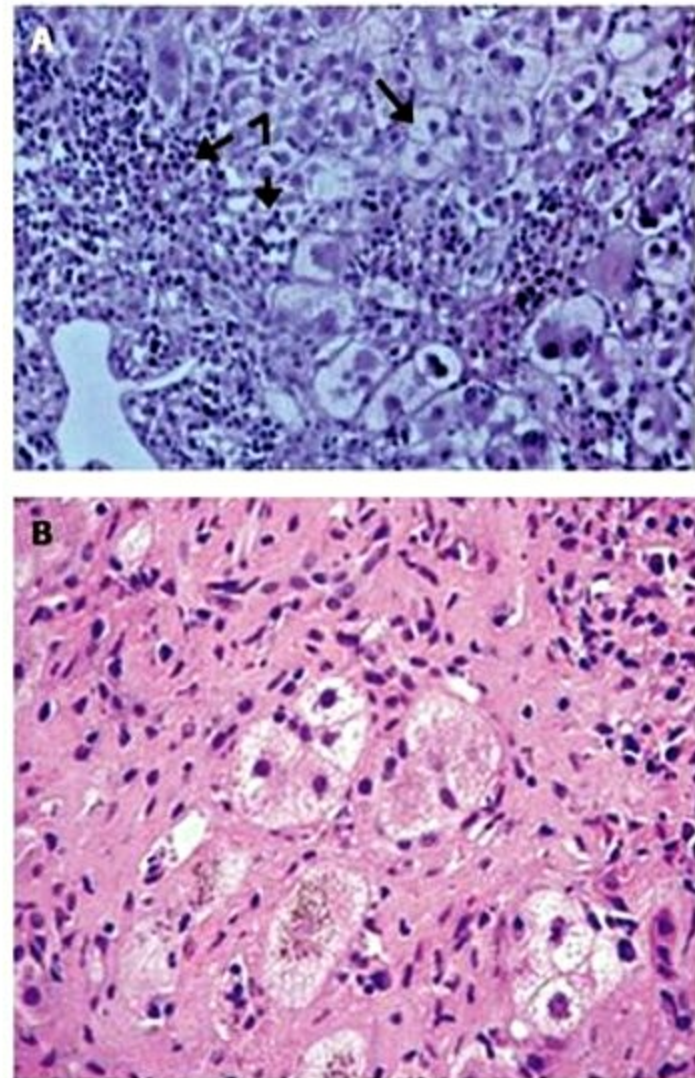



Figura 1. Aspectos histopatológicos da HAI. Em **(A)**, observam-se rosetas (seta espessa) e infiltrado inflamatório linfomonoplasmocitário exuberante (setas tracejadas), com agressão à placa limitante (hepatite de interface). Em **(B)**, destaque para as rosetas e infiltrado linfoplasmocitário.

após se obter a melhora do tempo de protrombina, realizar a biópsia sem grandes prejuízos nas informações obtidas pelo estudo histológico.

A cirrose limita o poder do diagnóstico histológico, pois as alterações mais típicas da doença podem estar ausentes. Na experiência do Grupo de Doenças Autoimunes do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP, no momento em que foi possível realizar a biópsia hepática em 171 pacientes com HAI (143 com HAI-1 e 28 com HAI-2), 41,5% e 25,1%, respectivamente, apresentavam quadro histológico de cirrose hepática (estádio 4) e hepatite crônica (alterações estruturais em estádio 3)[28]. Após o tratamento efetivo por cerca de dois anos, pode-se observar redução do componente inflamatório e da fibrose na biópsia de controle.

Nas formas agudas, pouco frequentes, a alteração histológica de necrose ao redor da veia centrolobular é a alteração que deve ser valorizada. Nas formas fulminantes, observam-se extensas faixas de necrose no parênquima hepático, com colapso do arcabouço de reticulina, o que dificulta o diagnóstico pela ausência dos elementos histológicos característicos citados anteriormente[29].

Quadro 2. Classificação da hepatite autoimune de acordo com os autoanticorpos associados e principais características

Tipos	Autoanticorpos	Características clínicas
HAI-1 (ASMA) (70% dos pacientes com HAI)	Frequentemente associado com o ANA: 35% isoladamente Técnica de pesquisa: IFI Padrão tubular: reação em vasos, glomérulos e túbulos renais Antígeno-alvo: actina F (filamentosa ou polimerizada) Associação com HLA DR3 e secundariamente com DR4 (a maioria dos estudos não diferencia o padrão do ASMA nem a reatividade isolada do ANA) HLA DR13 Brasil (só com o antiactina F), Argentina e Venezuela[13,14]	Forma mais comum em todas as faixas etárias Frequência 4 mulheres/1 homem Apresenta-se em qualquer idade: brasileiros tendem a ser mais jovens que norte-americanos[3] Níveis elevados de gamaglobulinas
HAI-1 (ANA) 50-70% dos pacientes com HAI	Maioria das vezes em associação com o ASMA; 15% em forma isolada Técnica de pesquisa: IFI Padrão: homogêneo e pontilhado Outros padrões (nucleolar, centromérico, pontos nucleares isolados, envelope nuclear não são marcadores da doença) Antígenos-alvo: histona e ribonucleoproteínas (Ro) Não tem correspondência com HLA no Brasil, em outros países com HLA DR4	Pacientes menos jovens Menor agressividade e melhor prognóstico Maior associação com doenças reumatológicas
HAI-2 (anti-LKM1) (10-15% dos pacientes com HAI)	90% dos pacientes com HAI-2 Padrão na IFI; homogêneo em todo fígado; reatividade isolada em túbulos renais proximais Antígenos-alvo: citocromo CYP2D6 Métodos de pesquisa: IFI, Elisa, *immunoblotting*, imunodifusão Associação com HLA DR3 (Europa e EUA) Associação com HLA DR7 e HLA DQ2 no Brasil e no Canadá (no Brasil é mais forte com o primeiro e no Canadá com o segundo)	Predomínio em crianças mais jovens; infrequente acima de 20 anos Formas graves com insuficiência hepática grave Maior índice de recidiva após suspensão do tratamento
HAI-2 (anti-LC1) (< 5% dos pacientes com HAI)	30-40% dos pacientes com HAI-2 Padrão na IFI; homogêneo em todo fígado com fraca reatividade ao redor da veia centrolobular; ausência de reatividade isolada em túbulos renais proximais Antígeno-alvo: formiminotransferase ciclodeaminase Métodos de pesquisa: imunofluorescência indireta, ELISA, *immunoblotting*, imunodifusão 10% dos pacientes com HAI-2 de forma isolada Associação com HLA DR3	Como raramente se apresenta de forma isolada, há poucos estudos com esses pacientes Formas crônicas mais graves, menos responsivas ao tratamento
HAI-3? (anti-SLA/LP; anti-SepSecS) 10-20% das HAI	Um terço dos pacientes sem autoanticorpos clássicos Mais frequentemente presente na HAI-1 (20%) do que na HAI-2 (10%) Sem reatividade pela IFI Antígeno-alvo: o-fosfoserina-tRNA: selenocisteina-tRNA sintase[25] Técnicas de pesquisa: Elisa, *immunoblotting*, ensaio radioligante Associação em cerca de 90% dos casos com o anti-Ro52[26] Associação com HLA DR3	Questionável ser marcador de terceiro tipo e por essa razão não é considerado pelo GIHAI Mais frequente em adultos que em crianças Níveis elevados de gamaglobulina Alto índice de recidiva após suspensão do tratamento

HAI: hepatite autoimune; ASMA: antimúsculo liso; ANA: antinúcleo; anti-LKM1: antimicrossoma de fígado e rim tipo 1; anti-LC1: anticitosol hepático; anti-SLA/LP: antiantígeno hepático solúvel/fígado e pâncreas; IFI: imunofluorescência indireta; ELISA: enzima imunensaio.

Tratamento

A HAI habitualmente evolui para a cirrose hepática e raramente entra em remissão espontânea, o que justifica o tratamento na tentativa de impedir a progressão para formas mais graves. De modo geral, o tratamento está indicado para os doentes que preenchem os critérios para o diagnóstico provável ou definitivo de HAI, particularmente com boa reserva funcional hepática (sem ascite), sintomáticos e com importante atividade inflamatória evidenciada por alterações bioquímicas e/ou histológicas.

Os portadores de cirrose avançada na época do diagnóstico tendem a apresentar menor resposta terapêutica, de forma que a indicação de tratamento também é discutível, principalmente se houver sinais de descompensação, como a presença de ascite, situação associada a elevado risco de infecções graves, como peritonite bacteriana espontânea[18-21].

Esquemas terapêuticos

Indução da remissão

Em casos com diagnóstico definitivo, inicia-se com 30 mg ao dia de prednisona e 50 mg ao dia de azatioprina (pacientes adultos). A associação das duas drogas permite maiores índices de remissão histológica e redução dos efeitos colaterais do corticosteroide (Tabela 3)[19,28,30]. O paciente deve ser reavaliado em 15 dias para analisar a tolerância às medicações. O início do tratamento com monoterapia de corticosteroide na dose de 60 mg ao dia de prednisona/prednisolona pode ser considerada. Nessa situação, não se administra concomitantemente a azatioprina, que será associada, *a posteriori*, ao se reduzir a dose do corticosteroide. A pulsoterapia com corticosteroides não foi suficientemente estudada e os resultados existentes não foram animadores e por isso não é recomendada.

O uso de budesonida foi avaliado em estudo randomizado e multicêntrico com melhor resposta terapêutica e menos efeitos adversos que a prednisona[31]. Contudo, esse estudo tem vieses metodológicos importantes, pois a redução das doses da prednisona é realizada rapidamente, embora dentro das diretrizes da Associação Americana para estudo das doenças do fígado, e a dose da budesonida é mantida em valores de 6 a 9 mg ao dia por todo o tempo de observação. Ademais, embora randomizado, as características dos dois braços do estudo não são uniformes, em geral desfavoráveis ao grupo da prednisona. O conjunto desses vieses poderia explicar o melhor resultado para o grupo budesonida. Outra observação importante foi a pequena resposta terapêutica encontrada no estudo, diferentemente do que é tradicionalmente publicado para a HAI.

Deve-se reduzir periodicamente a dose do corticosteroide e, ao contrário, aumentar a dose da azatioprina com objetivo de atingir a remissão bioquímica[28,30]. A abordagem terapêutica do paciente com HAI encontra-se resumida na Tabela 3[19,28,30].

Manutenção

O objetivo do tratamento é obter a remissão bioquímica que quer dizer normalização dos níveis de AST e ALT, o que em geral ocorre em 6 meses de tratamento. Após atingir essa meta, deve-se manter o paciente com doses fixas de medicação por período não inferior a 12 meses, até que seja realizada nova biópsia. O esquema de manutenção preferível é a combinação das duas drogas. A duração ideal do tratamento é variável, porém não deve ser suspenso com menos de 2 anos[19,20,30]. A biópsia hepática é fundamental para avaliar a presença de atividade inflamatória periportal com o intuito de suspender o tratamento caso esteja ausente, ou seja, mínima. Ao contrário, se ela for discreta ou mais acentuada, devem-se aumentar as doses das medicações. Alguns pacientes permanecerão em remissão após a suspensão das drogas, porém a maior parte, de 60 a 80%, requererá terapia de manutenção em longo prazo. A reativação geralmente ocorre no primeiro ano, principalmente nos primeiros seis meses, após a retirada das drogas e, nesse caso, devem ser reintroduzidas nas doses já citadas. Após a suspensão, os pacientes devem ser monitorizados mensalmente, pelo menos nos seis primeiros meses, pois há risco de descompensação hepática. Habitualmente, a azatioprina é retirada de uma só vez e o corticosteroide, de acordo com as regras estabelecidas, com redução progressiva. Pode-se tentar a suspensão do corticosteroide e a manutenção da azatioprina na dose de até 2 mg/kg ao dia na tentativa de manter a remissão bioquímica. Os poucos estudos sobre

Tabela 3. Esquemas terapêuticos mais utilizados na HAI (pacientes adultos)[19,28,30]

Tipo de tratamento	Monoterapia	Tratamento combinado		
Indução da remissão	Prednisona 1 mg/kg/dia	Prednisona	Azatioprina	Tempo
		30 mg/dia 20 mg/dia 15 mg/dia	50 mg/dia 50-75 mg/dia 50-100 mg/dia	30 dias 30-60 dias 60-90 dias
Manutenção da remissão		5-15 mg/dia	1 a 1,5 mg/kg/dia (50-150 mg/dia)	>90 dias
	20 mg/dia	Suspensão do corticosteroide após remissão histológica	1-2 mg/kg/dia	

essa opção não tiveram controle histológico após a suspensão do corticosteroide, apenas controle da bioquímica hepática[32].

Outras opções de tratamento

A remissão bioquímica é alcançada na maioria dos casos com o uso de azatioprina e corticosteroide[19,33]. Em cerca de 20 a 30% dos pacientes, a resposta bioquímica completa não é obtida, pois há falha diagnóstica, baixa adesão, intolerância aos efeitos colaterais do corticosteroide (hipertensão arterial, osteoporose, obesidade, catarata, efeitos estéticos e diabetes) ou da azatioprina (hepatite colestática, náuseas, vômitos e citopenia). Nesses casos, terapias alternativas devem ser consideradas. Vários agentes têm sido propostos, porém a maior parte das evidências é baseada em estudos com pequeno número de pacientes. Entre os agentes disponíveis, destacam-se corticosteroides de segunda geração (deflazacorte e budesonida), inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimo), antimetabólitos (mercaptopurina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida e metotrexato), imunomoduladores (como ácido ursodesoxicólico e cloroquina).

O tratamento da HAI com outro imunossupressor no Brasil não é possível de acordo com a Portaria nº 457, de 21 de maio de 2012, do Ministério da Saúde, pois há restrição de prescrição de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID). No entanto, há experiência baseada principalmente em série de casos com todos os imunossupressores citados. Dessa forma, caso haja intolerância à azatioprina, principalmente derivada de manifestações gastrointestinais, pode ser inicialmente tentada a troca para mercaptopurina. Caso seja impossível a administração desses imunossupressores, opta-se para substituí-los pelo micofenolato mofetil. Em caso de intolerância ao corticosteroide a associação de dois imunossupressores, por exemplo, azatioprina e ciclosporina, é factível, mas não há ensaios terapêuticos apropriados para essa situação clínica. Da mesma forma, a associação de três drogas (outro imunossupressor ao esquema corticosteroide e azatioprina) em casos de não se atingir a remissão bioquímica ou histológica com o esquema inicial não foi estudada de maneira adequada.

Fato controverso é o acompanhamento do tratamento com a dosagem de metabólitos da azatioprina/mercaptopurina. Para os pacientes que atingiram a remissão bioquímica com doses convencionais do imunossupressor, de fato, esse procedimento não trará benefícios concretos. Todavia, para pacientes que não conseguiram a normalização bioquímica, é de extrema utilidade para se avaliar adesão terapêutica, risco de desenvolvimento de hepatotoxicidade pelos altos níveis do metabólito 6-metilmercaptopurina ou falta de efeito imunossupressor adequado pelos baixos níveis do metabólito 6-tioguanina com níveis elevados de 6-metilmercaptopurina[34]. Nessa condição, poder-se-ia cogitar o uso de 100 mg ao dia de alopurinol com redução da dose da azatioprina (inicialmente em um terço) com o intuito de desviar o metabolismo da 6-metilmercaptopurina para 6-tioguanina[35]. Esse procedimento só deve ser feito caso haja disponibilidade de dosagem desses metabólitos, pelos riscos potenciais de mielotoxicidade.

O uso de ácido ursodesoxicólico não tem espaço no início do tratamento da HAI. Entretanto, em cerca de 30% dos pacientes durante o tratamento, observam-se níveis elevados de gamaglutamil transferase e em menor proporção de fosfatase alcalina. Nesses pacientes, a administração dessa medicação se justifica, sem, contudo, se ter a certeza sobre qual alteração de base o ácido ursodesoxicólico estaria atuando. Em alguma lesão biliar não diagnosticada (sobreposição com colangite esclerosante primária ou cirrose biliar primária) ou esteatose pelo uso contínuo com corticosteroide[28].

Resposta terapêutica

Classicamente, a resposta terapêutica na HAI é avaliada pela dosagem periódica das aminotransferases, gamaglobulinas, albumina e tempo de protrombina e pela repetição da biópsia hepática. A resposta sustentada à terapia interrompe a progressão da doença e torna possível a regressão de alterações fibróticas existentes. Os critérios para caracterizar o tipo de resposta terapêutica foram padronizados pelo Grupo Internacional de Estudos de HAI e estão descritos no Quadro 3[23].

Uso de contraceptivos e gestação

Como a HAI é doença hepatocelular, não está contraindicado o uso de estrógenos, que são drogas potencialmente colestáticas, devendo-se monitorizar os pacientes cuidadosamente. A gestação é segura nas pacientes com boa reserva funcional. A liberação do uso da azatioprina durante a gravidez não foi ainda totalmente determinada, porém a incidência de anomalias congênitas é baixa. A orientação do Grupo de Doenças Autoimunes do Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP é de retirá-la durante a gravidez, idealmente durante o planejamento da gestação e aumentar a dose do corticosteroide até 20 mg ao dia[36]. Recomenda-se o parto normal, pela possibilidade de surgimento de ascite após uma laparotomia em pacientes cirróticos e suas inoportunas complicações. Só é retornada a azatioprina, de preferência, após o término do aleitamento materno, o que nem sempre é possível, pois a doença pode se tornar mais ativa no último trimestre gestacional ou no puerpério. A presença de hipertensão portal com varizes de esôfago pode indicar abordagem por cesariana, caso não seja factível o tratamento endoscópico profilático com ligadura das varizes.

Transplante hepático

São elegíveis a esse tratamento, pacientes com resposta inadequada ao tratamento. As indicações seguem as recomendações da Portaria do Ministério da Saúde n. 2.600, de 21 de outubro de 2009. De forma geral, está indicada a inclusão em lista de transplantes, doentes com MELD (*model for end liver diseases*) acima de 15 e Child B7, ou que evoluam com complicações como ascite peritonite

Quadro 3. Resposta completa e recidiva segundo o Grupo Internacional de Estudos da HAI[23]

Parâmetros	Resposta completa		Recidiva	
	Ambos ou apenas um dos seguintes itens:	Ambos ou apenas um dos seguintes itens:	Ambos ou apenas um dos seguintes itens:	Ambos os itens:
Clínicos e bioquímicos	Melhora acentuada dos sintomas Normalização das AST/ALT, bilirrubinas e imunoglobulinas no período de um ano e persistência da resposta durante 6 meses, na vigência do tratamento	Regressão dos sintomas com melhora de no mínimo 50% dos exames hepáticos durante o primeiro mês de tratamento, e níveis de AST/ALT a menos de duas vezes o limite superior da normalidade em 6 meses de tratamento	Aumento maior de duas vezes o valor da AST/ALT	Retorno dos sintomas que requeiram o aumento ou a reintrodução da medicação Aumento da AST/ALT após resposta completa
Biópsia hepática	Discreta atividade inflamatória, no máximo	Discreta atividade inflamatória, no máximo	Retorno da atividade inflamatória, após resposta completa anterior	

bacteriana espontânea, encefalopatia e hipertensão portal, a despeito do tratamento clínico adequado.

Há recidiva da doença no pós-transplante em cerca de 20%. Em maior número de pacientes se for realizada biópsia protocolar. O diagnóstico de hepatite de interface com aumento do número de plasmócitos pode sugerir a recidiva da HAI, uma vez que as alterações histológicas clássicas da biópsia hepática com reatividade de autoanticorpos nem sempre estão presentes.

Conclusões

- A HAI é doença inflamatória do fígado com amplo espectro de manifestações clínicas, desde formas assintomáticas até quadro de insuficiência hepática aguda grave.
- Pode ser divida em dois tipos: a HAI-1, cujos marcadores são o ANA e o ASMA, que se apresenta em faixa etária mais elevada que a HAI-2, tem maiores níveis de gamaglobulinas e está associada aos HLAs DR13, DR3 e DR4 e a HAI-2, associada ao anti-LKM1, ao anti-LC1 e aos HLAs DR7, DR3 e DQ2 tem maior incidência em mulheres jovens e crianças, exibe curso clínico mais grave quando comparada ao tipo 1 e tem menores níveis de gamaglobulinas.
- O anti-SepSecS (anti-SLA/LP) é marcador em cerca de 30% dos pacientes, está associado com o anti-Ro 52 e ao HLA DR3 e a maior índice de recidiva após suspensão do tratamento.
- O diagnóstico é feito de forma interpretativa, devendo-se considerar as manifestações clínicas, a exclusão de outras causas de hepatite crônica, os achados histológicos característicos e a resposta terapêutica. Os critérios padronizados pelo grupo internacional orientam o clínico para o diagnóstico das formas clássicas.
- O tratamento é baseado na associação de dois medicamentos, corticosteroide (prednisona) e azatioprina, e está indicado nos casos sintomáticos, com importante elevação de aminotransferases e atividade inflamatória ao exame histológico.
- É necessário o uso de drogas alternativas em cerca de 30% dos casos, porém não há como prescrevê-las em razão da não liberação pelo Ministério da Saúde que atrela a prescrição ao código internacional de doença (CID) K75.4.

Colangite esclerosante primária

Introdução e definição

Colangite esclerosante primária (CEP) é uma doença hepática colestática crônica, caracterizada por inflamação difusa e consequente fibrose obliterativa da árvore biliar, intra e/ou extra-hepática. A evolução é para cirrose biliar que pode se complicar com hipertensão portal e insuficiência hepática progressiva ou colangicarcinoma. Deve ser diferenciada das colangites secundárias, causadas por obstrução, colangite por IgG4, biliopatia portal secundária à transformação cavernomatosa da veia porta, isquemia, toxinas, neoplasias, hipogamaglobulinemia e doenças hepáticas infiltrativas[37-40].

Dados epidemiológicos

A doença é mais comum no sexo masculino, com a proporção de 2:1. Foi descrita em todas as faixas etárias a partir de 6 meses de idade, porém é mais comumente diagnosticada dos 20 aos 45 anos[37-40].

Estima-se prevalência de dois a sete casos em 100 mil pessoas em países ocidentais. O desenvolvimento de técnicas radiológicas e endoscópicas e o reconhecimento da sua associação com doença inflamatória intestinal, com rastreamento sistemático nos portadores dessa enfermidade com anormalidades das provas hepáticas, têm permitido a detecção precoce de casos de CEP, refletindo em aumento da prevalência nas casuísticas mais recentes, bem como na identificação de maior proporção de pacientes assintomáticos, atualmente em aproximadamente 45%.

Sessenta a 80% dos pacientes com CEP têm doença inflamatória intestinal, cuja evolução clínica é independente da doença biliar. Essa forte associação sugere que, em regiões de baixa prevalência de doença inflamatória intestinal, a CEP seja entidade rara. Em pacientes com colite ulcerativa, cerca de 3 a 5% têm CEP[41]. Essa frequência aumenta de 0,5% naqueles com colite distal, para 5,5% nos portadores de pancolite. A associação de CEP com doença de Crohn é menos frequente, atingindo 1,2% em uma série de casos.

Etiologia e fisiopatologia

Acredita-se que a CEP ocorra como consequência de sistema imune geneticamente propenso à ativação contra o epitélio biliar. A clássica associação com doença inflamatória intestinal e, em menor frequência, a outras doenças autoimunes, como *miastenia gravis, diabetes mellito*, doença celíaca, síndrome de Sjögren e artrite reumatoide e, mais recentemente, a pancreatite autoimune, corroboram a hipótese de autoimunidade subjacente[37-40].

Os antígenos responsáveis pelo desencadeamento dessa resposta autoimune ainda são desconhecidos. Marcadores genéticos do MHC têm sido associados à maior suscetibilidade à doença. Na Europa ocidental e na América do Norte, assim como no Brasil, existe maior frequência de antígenos de classe II, HLA *DRB1*1301* nos portadores de CEP[42]. No Serviço de Gastroenterologia Clínica do HCFMUSP, esse marcador imunogenético foi mais frequente nos pacientes com doença inflamatória intestinal concomitante.

Manifestações clínicas

A CEP tem início insidioso e curso clínico flutuante, com periódicas exacerbações e remissões. O quadro clínico pode variar desde a forma assintomática à doença hepática avançada. Em comparação com os pacientes com doença manifesta, os assintomáticos são mais jovens, têm maior associação à doença inflamatória intestinal e menor envolvimento extra-hepático da árvore biliar, porém ambos os grupos têm menor sobrevida, quando pareados com a população geral[37-40]. As manifestações clínicas mais significativas dessas enfermidades estão listadas no Quadro 4[43].

Diagnóstico

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de CEP. As alterações características são de múltiplas estenoses segmentares, geralmente de 5 a 20 mm, com ou sem dilatações a montante, associadas a finas irregularidades murais, cuja combinação sugere o aspecto de um rosário ou colar de contas[37-40]. São mais específicas as saculações similares a divertículos, presentes em cerca de um quarto dos casos e as estenoses extra-hepáticas muito curtas, de 1 a 2 mm. As alterações habitualmente englobam os ductos biliares intra e extra-hepáticos, mas podem envolver somente um ou o outro em cerca de 20% dos casos. A colangiorressonância tem ampliado o espaço no diagnóstico de CEP, sendo comparável a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica na sensibilidade, especifi-

Quadro 4. Manifestações clínicas da colangite esclerosante primária

Manifestações clínicas	Características
Forma assintomática	Até 45% dos pacientes podem apresentar elevação assintomática de fosfatase alcalina e gamaglutamil transpeptidase Maior população de assintomáticos nos portadores de doença inflamatória intestinal
Fadiga	Sintoma comum na CEP, cuja etiologia não foi elucidada. Associada à redução significativa da qualidade de vida e à depressão
Prurido	Fator causal ainda não esclarecido: resultante do acúmulo de substâncias que causariam o prurido pela excreção prejudicada da bile, como sais biliares, tônus opioidoérgico aumentado e o neurotransmissor serotonina têm sido relacionados à teoria etiopatogênica do sintoma, ao aumento de níveis de ácido lisofosfatídico e às autotaxinas[43]
Colangite bacteriana	Secundária a estenoses dominantes; bactérias entéricas detectadas em 40,5% dos casos; espécies de *Candida* estão associadas à maior gravidade
Cirrose hepática	Insuficiência hepática crônica compensada ou complicada com ascite, encefalopatia, hipertensão portal
Colangiocarcinoma	Evolução em 10-30% dos casos de CEP; deterioração do quadro clínico faz pensar no diagnóstico; sem relação com o tempo de evolução da doença, podendo variar de um a sete anos Maior prevalência no sexo masculino, tabagismo e longo tempo de DII são fatores de risco
Osteoporose	Os pacientes geralmente apresentam múltiplos fatores de risco: cirrose, colestase e uso de corticosteroide para o tratamento da doença inflamatória intestinal Realizar densitometria: cirrose, colestase grave (bilirrubina > 3 x o limite superior da normalidade por mais de 6 meses)
Colelitíase	Presente em um terço dos pacientes com CEP; cálculos pigmentados secundários à hepatopatia crônica e à contaminação bacteriana ou estase

CEP: colangite esclerosante primária.

cidade, acurácia e concordância interobservador[44]. Em pacientes sem dilatações evidentes da árvore biliar nos exames ultrassonográficos e tomográficos, a colangiografia por endoscopia evidencia mais nitidamente as alterações sugestivas de CEP. Como a colangiografia por ressonância magnética está isenta dos riscos do exame realizado por endoscopia, sua indicação passou a ser o exame de eleição para o diagnóstico de CEP.

Diagnóstico diferencial

Para o diagnóstico diferencial, devem-se excluir as causas secundárias de colangites, como estenoses cirúrgicas, toxicidade por injeções de soluções esclerosantes em cistos hepáticos, lesões isquêmicas em enxertos de transplantes hepáticos, vasculites, doença do enxerto *versus* hospedeiro, imunodeficiências, sarcoidose e neoplasias. Outra possibilidade são as estenoses biliares evidenciadas por compressões de circulação colateral exuberante em portadores de trombose de veia porta com transformação cavernomatosa (biliopatia portal)[45].

O anticorpo anticitoplasma de neutrófilos, padrão perinuclear (p-ANCA) atípico não é específico para CEP. É encontrado em 45 a 80% dos pacientes com colite ulcerativa e em 30 a 80% dos pacientes com CEP (independentemente da presença de colite)[46]. Pode ser detectado comumente na HAI e mais raramente na cirrose biliar primária (CBP). O antígeno-alvo desse anticorpo não está bem estabelecido, diferentemente do c-ANCA que reage contra a proteinase-3, marcador da granulomatose de Wegener e do p-ANCA típico que reage contra a mieloperoxidase, marcador da poliangiite microscópica. Em estudo isolado, Terjung et al. estabeleceram a betatubulina isotipo 5 como o antígeno-alvo do p-ANCA nas doenças autoimunes do fígado[47]. Reatividade do ANA e do ASMA podem ocorrer em cerca de metade dos pacientes com CEP. A reatividade do ASMA com padrão tubular e especificidade para a actina polimerizada pode ser detectada em pequena proporção de pacientes e dificulta o diagnóstico diferencial com a HAI.

Histologia hepática

Achados histopatológicos são específicos para CEP em pouco mais de um terço dos casos. A lesão mais sugestiva é a colangite fibrosante, que se caracteriza pela formação de fibrose concêntrica ao redor dos ductos biliares, denominada "lesão em casca de cebola", mas não é patognomônica (Figura 2). A variante mais específica é a colangite esclerosante obliterativa. Ambas são vistas em menos de 10% dos casos. Muitas das alterações histológicas são secundárias à obstrução biliar crônica incompleta. O envolvimento parenquimatoso (hepatite crônica ativa) é comum e não auxilia no diagnóstico diferencial. A doença evolui para síndrome ductopênica indiferenciável de outras doenças colestáticas em fase terminal, com progressiva obliteração e perda de função dos ductos biliares septais e interlobulares, culminando em cirrose biliar irreversível[37-40].

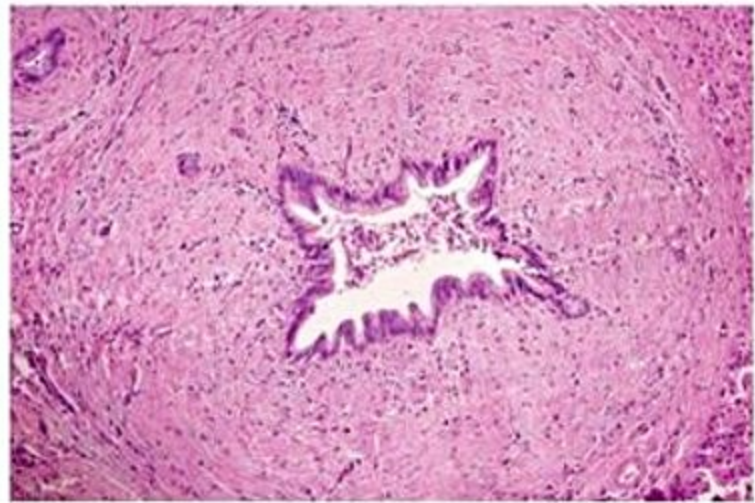



Figura 2. Aspectos histopatológicos da CEP. Observa-se a lesão típica, com fibrose concêntrica ao redor de ducto biliar maior, em aspecto "casca de cebola". Imagem gentilmente cedida por Dr. Evandro Sobroza de Mello, assistente do Depto. de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

Tratamento

O tratamento efetivo da CEP é limitado em razão, principalmente, da falta de pleno conhecimento a respeito da fisiopatologia e dos fatores responsáveis pela sua evolução. As terapias apoiam-se na modificação da qualidade da bile e no procedimento endoscópico associados a medicações para alívio dos sintomas.

Como todas as colestases, deve-se tentar melhorar clinicamente o paciente com o tratamento do prurido[48]. A colestiramina é a droga de escolha em razão dos poucos efeitos colaterais. Atua por meio de quelação de substâncias pruritogênicas presentes na bile. Apresenta o inconveniente de ter de ser administrada pelo menos duas horas antes ou depois do uso de inúmeras medicações, incluindo o AUDC. Dependendo do número de tomadas, pode dificultar a montagem de horários para serem administrados os medicamentos.

A segunda opção recai para a rifampicina, todavia deve-se avaliar o paciente de forma muito rigorosa em razão da hepatoxicidade. Esse antibiótico é ativador do receptor nuclear pregnane X (PXR) que promove o processo de destoxificação dos ácidos biliares no hepatócito, aumentando a expressão da proteína MRP2 (*multidrug resistance-associated protein*) e, consequentemente, incrementa a excreção biliar pelos canalículos. Também aumenta a excreção urinária de sais biliares alfa e beta-hidroxilados pela maior expressão dos transportadores de membrana basolateral MRP3 e MRP4[49].

O uso de inibidores de receptores opioides justifica-se pelos níveis elevados dessas substâncias em pacientes com colestase e, de forma muito interessante, observam-se sintomas de síndrome de abstinência após a introdução. Por esse motivo e pelo fato de serem responsáveis por fenômeno de rebote após a interrupção da administração, com piora do prurido, têm pouca tolerância.

Finalmente, há ainda a opção de se administrar os inibidores da recaptação da serotonina, como a sertralina, que

podem diminuir a sensação do prurido. O uso de antialérgico como o hidroxizina e de indutores do sistema enzimático microssomal hepático, como o fenobarbital, não se justificam do ponto de vista científico, embora na prática acabe tendo alguma serventia em alguns pacientes.

O uso do AUDC na CEP tem resultados discrepantes. Não está provado que tenha efeito benéfico no tratamento do prurido, se bem que muitos pacientes refiram melhora após a introdução. O acúmulo dos resultados publicados nos últimos anos permite concluir que não devem ser utilizadas doses elevadas, por exemplo, 30 mg/kg ao dia pelo maior índice de efeitos colaterais, incluindo complicações da cirrose hepática e maior incidência de neoplasia colônica[50,51]. Devem ser administradas doses de até 20 mg/kg ao dia e mantidas apenas nos pacientes que apresentarem resposta terapêutica com normalização ou redução dos níveis de fosfatase alcalina abaixo de 1,5 vezes o valor superior da normalidade[52,53]. Nos casos em que não se obteve resposta adequada, a administração adicional de outra medicação como os fibratos ou o ácido obeticólico é ainda experimental.

A reposição de vitaminas lipossolúveis deve ser feita de forma a manter adequado o metabolismo do cálcio e evitar o aparecimento precoce de osteoporose. A administração de vitaminas A, E e K da mesma forma deve ser feita mediante avaliação clínica periódica e ser reposta de acordo com as necessidades de cada paciente, principalmente da vitamina A, uma vez que em altas doses ela é hepatotóxica.

O acompanhamento dos pacientes com CEP e doença inflamatória intestinal pode ser esquematizado como se descreve na Figura 3[54]. As principais recomendações terapêuticas estão sumarizadas na Tabela 4[37-40,48].

Conclusões

- Doença hepática frequentemente associada à doença inflamatória intestinal, especialmente à colite ulcerativa.
- O diagnóstico é baseado em alterações identificadas por colangiografia (geralmente, por endoscopia ou por ressonância magnética) da árvore biliar.
- A biópsia hepática justifica-se em pacientes que evoluem com quadro compatível com sobreposição com HAI, pois pode haver necessidade de abordagem terapêutica com corticosteroide e/ou imunossupressores.
- Na ausência de alterações colangiográficas, o encontro de lesões histológicas típicas conduz ao diagnóstico de CEP de pequenos ductos.
- O marcador sorológico mais importante é o ANCA, padrão perinuclear atípico, porém de pouca importância prática no diagnóstico.
- O colangiocarcinoma é complicação na evolução da enfermidade.
- Não há tratamento clínico definitivamente benéfico, exceto a administração de medicamentos para prurido, vitaminas lipossolúveis e cálcio.

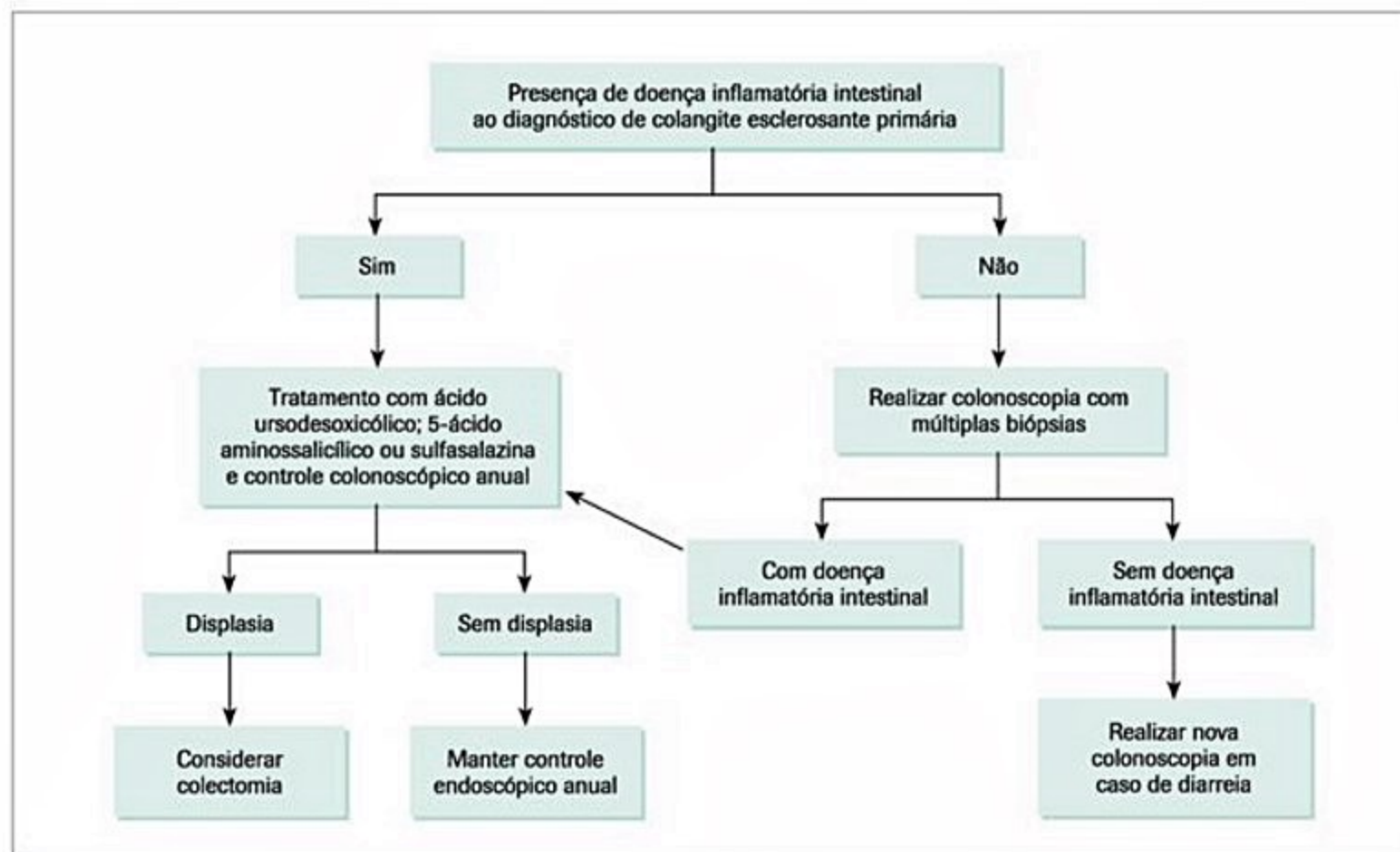



Figura 3. Acompanhamento de pacientes com CEP e doença intestinal.
Adaptada de Broomé et al., 2006[54].

Tabela 4. Esquemas terapêuticos utilizados no manejo da colangite esclerosante primária[37-40,48]

Objetivo do tratamento → medicamento	Comentários
Melhora bioquímica → AUDC → melhora da qualidade da bile, imunomodulação	Doses até 20 mg/kg/dia devem ser mantidas em pacientes que apresentarem o valor superior da normalidade da fosfatase alcalina ou redução dos níveis a 1,5 vezes o VN* Dose de 30 mg/kg/dia associada a maior índice de neoplasia colônica e complicações da hepatopatia
Redução da atividade inflamatória; evidência de autoimunidade subjacente → corticosteroide e imunossupressores	O risco de osteoporose; as complicações infecciosas, como colangite e sepse, e a falta de evidências a comprovar a eficácia limitam o uso
Estenoses dominantes; icterícia; piora bioquímica com piora progressiva; colangites bacterianas de repetição → tratamento endoscópico	Permite a distinção entre o caráter benigno ou maligno da estenose dominante; deve ser evitado nos pacientes com insuficiência hepática avançada, em razão do risco de deterioração clínica. A terapia endoscópica precoce das estenoses dominantes, associada a altas doses de ácido ursodesoxicólico resultou em melhora significativa na sobrevida e redução nas taxas de colangiocarcinoma
Osteoporose → as medidas gerais, como: exercício físico, abstinência do álcool e tabagismo e dieta adequada → Suplementação de cálcio e vitamina D, bisfosfonatos e calcitonina	Nos casos com escores T < 2,5, reposição hormonal em mulheres pode ser considerada
Prurido → colestiramina → rifampicina → naltrexona → sertralina	Até 12 g/dia (antes e depois do café da manhã em pacientes com vesícula) ou antes das principais refeições 150 a 600 mg/dia 12,5 a 100 mg/dia 50-100 mg/dia
Insuficiência hepática → transplante	Melhora a sobrevida em longo prazo, cerca de 80% em 5 anos

AUDC: ácido ursodesoxicólico.
* Nos casos em que não se atingiu a normalização bioquímica, o uso de fibrato e ácido obeticólico é ainda experimental.

- Justifica-se a administração inicial de ácido ursodesoxicólico nos portadores de CEP e a manutenção nos que obtiverem normalização ou redução dos níveis de fosfatase alcalina até uma vez e meia o valor superior da normalidade.

Cirrose biliar primária

Introdução e definições

A cirrose biliar primária (CBP) é uma inflamação crônica não supurativa destrutiva progressiva dos ductos biliares, que acarreta alterações na secreção de bile e retenção de substâncias tóxicas, com resultante dano hepático, fibrose e cirrose. Tem como marcador sorológico o anticorpo antimitocôndria (AMA) em aproximadamente 95% das vezes. Os pacientes negativos para esse anticorpo devem apresentar ANA com padrões específicos e são chamados de CBP AMA negativo ou de colangite autoimune[55-57].

Dados epidemiológicos

A CBP ocorre com maior frequência em pacientes do sexo feminino, geralmente a partir da quinta década de vida, com proporção mulher:homem em torno de 9:1. A prevalência da doença difere consideravelmente entre as regiões geográficas, variando de 40 a 400 por milhão, o que reflete a influência de fatores ambientais no aparecimento da doença[58,59]. Estudos diversos e a impressão dos autores ao longo do acompanhamento de mais de 200 pacientes no decorrer de 3 décadas sugerem que a CBP seja mais comum em ex-fumantes. A CBP é mais frequente em parentes de primeiro grau, sendo que até 10% deles apresentam a doença, o que sugere componente genético, sendo as combinações de maior frequência, mãe-filha e irmã-irmã. A concordância entre gêmeos monozigóticos é de cerca de 60%[60,61]. Diferentemente do que ocorre com outras doenças autoimunes, a associação com antígenos do sistema HLA não está bem definida.

No Brasil, embora não haja estudos epidemiológicos, tem-se observado aumento no número de casos diagnosticados, pela maior disponibilidade de testes de triagem e exames confirmatórios altamente sensíveis e específicos, como a pesquisa do anticorpo contra enzimas do complexo 2-oxoácido desidrogenase (2-OAD) pela técnica de *western blotting* ou Elisa, assim como pela existência de grupo que se dedica à abordagem de pacientes com doenças autoimunes hepáticas. Na experiência do HCFMUSP, há maior número de descendentes orientais entre os pacientes com CBP, quando comparados com os portadores de HAI (9% *versus* 1%).

Etiologia e fisiopatologia

O mimetismo molecular tem sido implicado na patogênese da CBP e alguns agentes infecciosos têm despertado o interesse dos estudos, como *E. coli* e *Novosphingo-*

bium aromaticivorans, bactérias Gram-negativas que apresentam sequências antigênicas parecidas com epítopos dos complexos enzimáticos 2-OAD, o que induziria à produção de autoanticorpos[62].

Nos modelos de patogênese da CBP, o AMA é considerado o anticorpo que potencialmente lesaria a célula do epitélio biliar. Os alvos antigênicos principais nos complexos enzimáticos são os epítopos que contenham o domínio do ácido lipoico, cofator de enzimas que participam no processo de fosforilação oxidativa, as subunidades E2 dos complexos piruvato desidrogenase (CPD-E2), alfacetoácido desidrogenase de cadeia ramificada e alfacetoglutarato desidrogenase[63].

A expressão de CPD-E2 na superfície das células do epitélio biliar na CBP ocorreria em consequência de apoptose. Por outro lado, a fagocitose dessas células apoptóticas por células dentríticas imaturas resultaria na apresentação de antígenos ocultos da CPD-E2 a partir da clivagem dessas moléculas durante a apoptose. Assim, a expressão da CPD-E2 acarretaria a quebra da tolerância imunológica a autoantígenos[62,63].

Modelos experimentais de lesões histológicas, comparáveis às encontradas na CBP, foram obtidos sensibilizando camundongo fêmea SJL/J com CPD-E2. Houve quebra da tolerância celular e humoral com aparecimento de lesões de colangite destrutiva não supurativa ao exame histológico do fígado e do AMA[64].

Todavia, a presença do AMA em pacientes com HAI com características idênticas à forma clássica da HAI-1 (acometimento inclusive de pacientes em faixa pediátrica, níveis elevados de aminotransferases, hepatite de interface intensa, com rosetas e plasmócitos ao exame histológico e resposta terapêutica ao tratamento com corticosteroide e azatioprina) são dados contrários à importância absoluta desse autoanticorpo na patogênese da CBP[22]. A reatividade em 85% das vezes, na experiência dos autores, correspondeu ao diagnóstico de CBP, mas em 12% dos casos foi de HAI. O restante de pacientes com AMA era portador de hepatite C, e pacientes com reatividade para o AMA eram portadores de hepatite C ou tinham sido notados em decorrência da identificação do padrão pontilhado citoplasmático-reticular ou corrente de contas (*strand of beads*) a partir da pesquisa do ANA em células HEp-2, apresentando bioquímica hepática normal. Muitos desses pacientes evoluem com alterações bioquímicas sugestivas de CBP ou, se biopsiados enquanto as enzimas eram normais, podem já exibir achados histológicos sugestivos de CBP.

O papel de xenobióticos no desencadeamento da CBP, em especial em produtos cosméticos, tem despertado interesse em razão da maior frequência da CBP em mulheres acima de 40 anos e pelo fato de, em investigações epidemiológicas, ser observado maior uso de esmalte e corantes de cabelos nas pacientes com CBP do que em controles[60-62]. Dessa forma, tem-se avaliado componentes desses produtos no desencadeamento da doença. A administração de ácido octinoico, presente em cosméticos, em ratos diabéticos não obesos acarretou o aparecimento de AMA em altos títulos conjuntamente com alterações histológicas de colangite autoimune[65].

Manifestações clínicas

A fadiga e o prurido são as manifestações iniciais mais comuns da CBP. As manifestações clínicas mais encontradas estão listadas na Tabela 5[55-57].

A evolução clínica dos pacientes geralmente é indolente, em vários anos de acompanhamento. As manifestações hemorrágicas secundárias à hipertensão portal podem ocorrer antes das manifestações de insuficiência hepática, pois a doença acomete inicialmente os ductos biliares dos espaços-porta, acarretando fibrose portal precoce que pode envolver os ramos da veia porta e menor comprometimento lobular. Contudo, com a não resolução da doença, o processo de fibrose envolverá o lóbulo hepático e evoluirá para cirrose hepática.

A icterícia pode surgir no início do quadro ou mais tardiamente, quando costuma apresentar caráter progressivo. Icterícia pronunciada como forma de apresentação inicial não é o que se observa na história da doença, a não ser que haja algum fator precipitante, como hepatotoxicidade por drogas, hemorragia digestiva alta e infecções. Contudo, a partir do momento em que os níveis de bilirrubinas começam a se elevar espontaneamente, acima de 5 mg%, a função hepática tende a se deteriorar mais rapidamente.

Embora a doença tenha evolução lenta, a sobrevida é menor do que a da população-controle, pareada por sexo e idade. Nos pacientes com doença sintomática e icterícia, a sobrevida média é de sete anos. Os fatores de risco são a elevação das bilirrubinas, sinais de insuficiência hepática e, na histologia, a presença de cirrose relaciona-se com um prognóstico pior.

A CBP está associada a outras doenças, geralmente de natureza autoimune. As associações mais significativas são com a síndrome de Sjögren (xerostomia e xeroftalmia), a esclerose sistêmica (forma limitada) e doenças autoimunes da tireoide.

Diagnóstico

Autoanticorpos

O AMA é o principal marcador da CBP. Sua positividade na presença de colestase praticamente sela o diagnóstico dessa enfermidade. ANA é também frequentemente detectado na CBP, em cerca de 50% dos casos principalmente nos padrões pontos nucleares (*nuclear dots*), envelope nuclear, centromérico e nucleolar. Os padrões de "pontos nucleares" e "envelope nuclear" são os mais comumente encontrados. O padrão "pontos nucleares" representa a reação contra antígenos sp100 principalmente (anti-sp100), sp140 e proteína promielocítica (PML) e são detectados em aproximadamente 20 a 40%. A reatividade contra proteínas do poro nuclear também é muito específica da CBP (reação contra os antígenos gp210 principalmente e p62), está presente em cerca de 20 a 30% dos pacientes e se associaria

Tabela 5. Manifestações clínicas associadas à cirrose biliar primária[55-57]

Manifestação	Características
Prurido	20-70%. Sintoma que acarreta queda da qualidade de vida. Pode preceder, em anos, o início da icterícia
Hepatomegalia	70%
Icterícia	Manifestação tardia
Fadiga	78%; a intensidade da fadiga não está relacionada à gravidade da doença
Ascite	Não ocorre comumente até estádio tardio da doença
Hemorragia digestiva alta	Pode ocorrer como manifestação inicial, secundária à hipertensão portal e úlcera péptica
Xantomas e xantelasmas	5-10%
Dor abdominal	10%
Osteoporose	Frequente; manifestações ósseas importantes em fases avançadas da enfermidade
Doenças autoimunes associadas	50%; secundárias a síndrome de Sjögren, tireoidite autoimune, nefrite intersticial, esclerose sistêmica, artrite reumatoide, polimiosite, psoríase
Assintomáticos	50-60%; a maioria evolui com sintomas em 2 a 3 anos

a formas mais graves da doença. Há pacientes com quadro clínico e bioquímico muito sugestivos de CBP que apresentam apenas reatividade para esses padrões, com negatividade para o AMA e para anticorpos contra epítopos das enzimas do complexo 2-OAD. Os padrões nucleolar e centromérico guardam relação estreita com a doença autoimune reumatológica associada (esclerose sistêmica ou síndrome de Sjögren). Há estudos sugerindo que a presença de anticorpos com padrão centromérico também possa guardar alguma relação com prognóstico da CBP. Poder-se-ia representar da seguinte forma a pesquisa dos autoanticorpos na CBP (Figura 4). O Quadro 5 resume as características mais importantes dos autoanticorpos presentes na CBP e suas relações clinicolaboratoriais[66-68].

Histologia hepática

Na CBP, o fígado não é uniformemente afetado e um fragmento obtido pode conter todos os estádios da lesão ou não ser representativo da lesão mais avançada. A lesão assimétrica de ductos biliares com expansão fibrosa portal, associada a infiltrado inflamatório linfomononu-

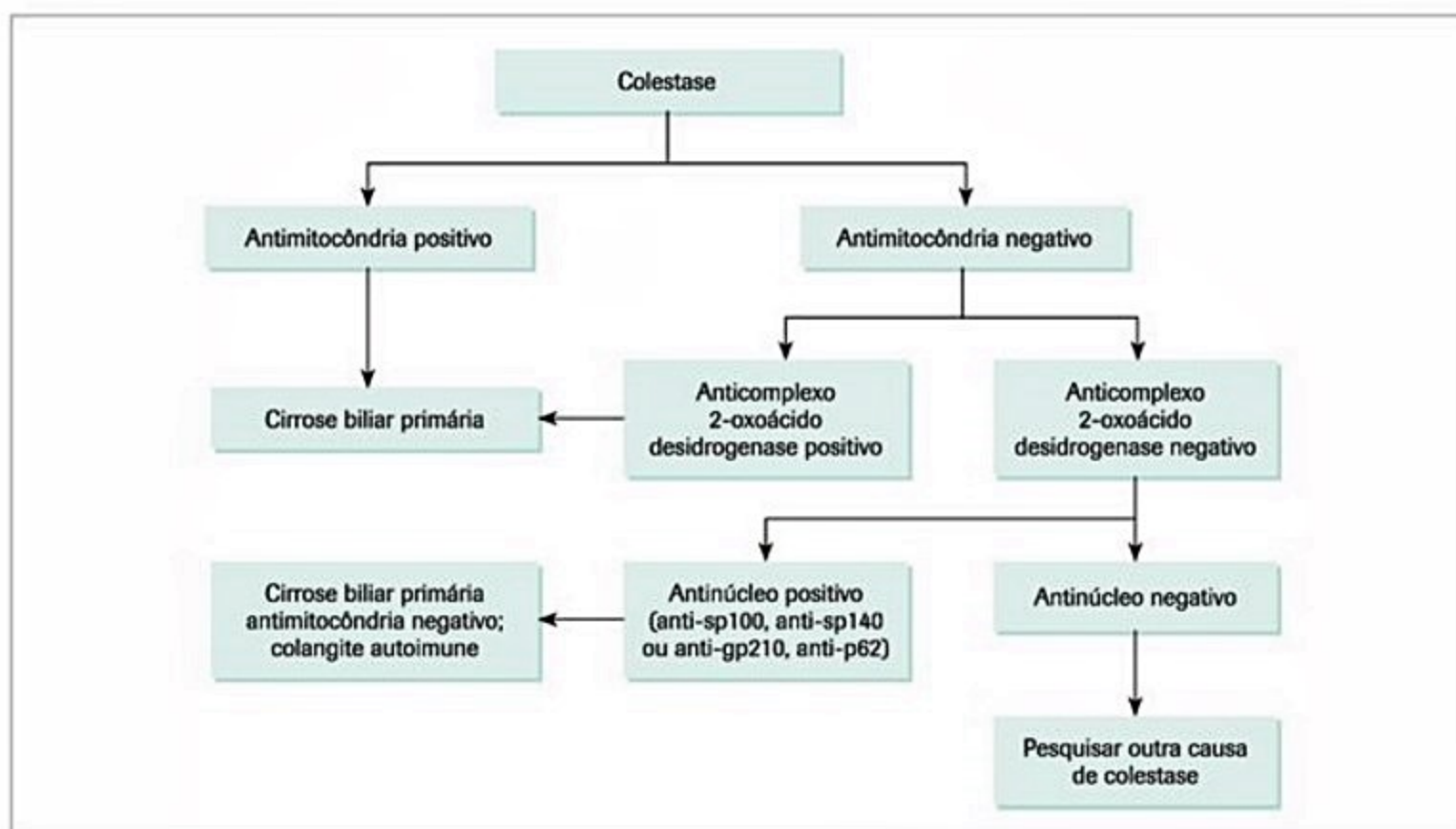



Figura 4. Diagnóstico de cirrose biliar primária e suas formas variantes segundo a reatividade dos autoanticorpos.

Quadro 5. Marcadores sorológicos da cirrose biliar primária[67,68]

Autoanticorpos	Características	
	Clínicas	**Laboratoriais**
Anticorpo antimitocôndria e anticomplexo 2-oxoácido desidrogenase	Presente em 95% dos casos Pode ser detectado longo tempo antes do surgimento dos sintomas Pode estar envolvido na patogênese da doença Detectado em outras doenças, como HAI (5%) e hepatite C	Método: imunofluorescência indireta Padrão: fluorescência de túbulos proximais e distais e células parietais; padrão pontilhado reticulado citoplasmático ("corrente de pérolas") em células HEp-2 Em casos duvidosos ou IFI negativos: *immunoblotting* e ELISA usando enzimas 2-oxoácido desidrogenase Alvos: complexos enzimáticos localizados nas membranas mitocondriais internas; autoantígeno principal: subunidade E2 do complexo enzimático piruvato desidrogenase
Anticorpo antinúcleo	Presente em cerca de 50% Progressão rápida e gravidade da doença	Métodos: imunofluorescência indireta, Elisa, *immunoblotting* Pontos nucleares (*nuclear dots*) anti-sp100 Envelope nuclear (proteína do poro nuclear), anti-gp210 Homogêneo, centromérico, nucleolar

clear é a alteração mais correntemente observada. A presença de granulomas auxilia no diagnóstico diferencial e se estiverem associados à colatestase e à ductopenia é característica da CBP, mas muito pouco frequente (Figura 5). O estadiamento histológico da CBP é classicamente dividido em quatro fases[69]:

1) Lesão biliar florida.
2) Proliferação ductular.
3) Septos fibrosos porta-porta.
4) Cirrose.

O exame histológico permite estadiar a doença e definir a intensidade do infiltrado inflamatório e é de fundamental importância para a decisão terapêutica nos casos com características de sobreposição com HAI (aumento de aminotransferases, hipergamaglobulinemia e reatividade para o ASMA com especificidade para o antiactina).

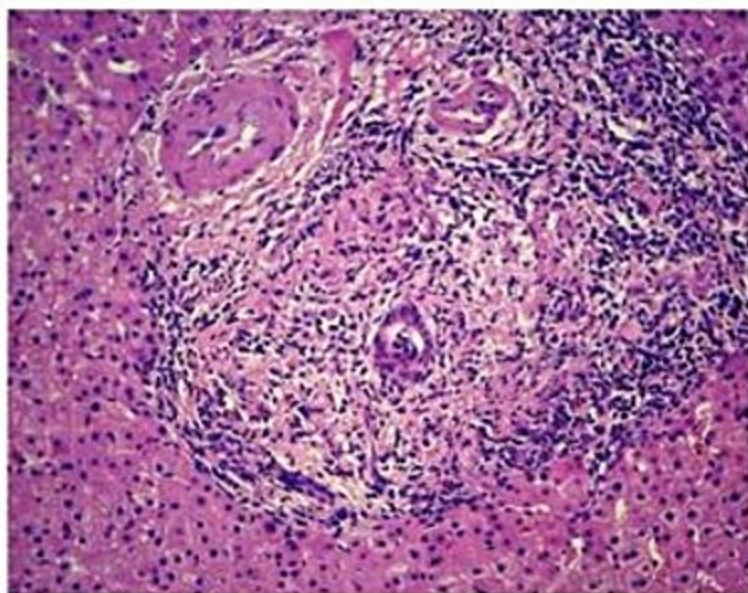



Figura 5. Aspectos histopatológicos da cirrose biliar primária. Observa-se granuloma epitelioide com agressão ao epitélio biliar, a "lesão florida" da CBP. Imagem gentilmente cedida por Dr. Evandro Sobroza de Mello, Serviço de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

Tratamento

O tratamento da CBP deve ser focado no manejo dos sintomas e sinais, como prurido, osteoporose e dislipidemia e da doença de base.

Para tratamento da osteoporose e do prurido as recomendações são as mesmas daquelas usadas na Tabela 5 (manejo da CEP). A hiperlipidemia pode ser cautelosamente controlada com o uso de estatinas e fibratos, contudo os pacientes, em geral, não apresentam maior risco cardiovascular. Para o manejo da doença de base, o AUDC tem eficácia comprovada pelos estudos de metanálise apenas nas formas iniciais (estádios I e II)[70]. Deve ser utilizado na dose de 10 a 15 mg/kg de modo a promover a normalização ou quase normalização da bioquímica hepática.

A despeito de sucessivos estudos de metanálise da eficácia do AUDC na CBP não identificarem resultados positivos na sobrevida dos pacientes de uma forma geral, na prática tem se observado mudança do comportamento da doença nos diversos centros que estudam essa enfermidade. Dessa forma, tem sido reportada a redução da realização de transplante hepático em portadores da doença, a menor evolução para hipertensão portal, a maior permanência dos pacientes em estádios mais precoces[71,72].

Para se avaliar o resultado do tratamento vários escores de prognóstico têm sido propostos em vários critérios internacionais que se baseiam principalmente nos níveis de fosfatase alcalina que deveriam atingir valores próximos da normalidade (Tabela 6)[73-78]. Quando isso não é atingido, outras drogas têm sido estudadas, mas nenhuma delas ainda atingiu o *status* do AUDC. Os fibratos (bezafibrato e fenofibrato nas publicações internacionais e o ciprofibrato no Brasil) têm sido adicionados ao AUDC naqueles pacientes que não obtiveram normalização da fosfatase alcalina. São medicamentos que atuam principalmente no receptor nuclear PPAR-alfa (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa) e consequentemente aumentariam a expressão biliar da proteína MDR3, o que facilitaria a excreção de fosfatidilcolina que torna a

Tabela 6. Critérios internacionais de resposta terapêutica da cirrose biliar primária

	Fosfatase alcalina	Aspartato aminotransferase	Bilirrubinas	Gamaglutamil transpeptidase
Barcelona (1 ano)[73]	↓ > 40%			
Paris 1 (1 ano)[74]	< 3 xVN	< 2 xVN	≤ 1 µg%	
Rotterdam (1 ano)[75]	Normalização da albumina e bilirrubina quando uma ou ambas estiveram alteradas Normalização da albumina ou bilirrubina quando ambas estiveram alteradas			
Toronto (2 anos)[76]	< 1,67 xVN			
Paris 2 (1 ano)[77]	≤ 1,5 xVN	≤ 1,5 xVN	Normal	
Ehime (6 meses)[78]				↓ > 70%

xVN: número de vezes o limite superior da normalidade.

bile menos litogênica e menos detergente[79]. Também atuam no receptor nuclear PXR e há evidências que atuam também no transporte transmembrana basolateral a diminuir a absorção de sais biliares provenientes da circulação entero-hepática ou a facilitar a eliminação de sais biliares hidroxilados dos hepatócitos para os sinusoides o que aumentaria a excreção pela urina. São drogas menos toleradas que, indiscutivelmente, reduzem os níveis de gamaglutamil transpeptidase, fosfatase alcalina e de IgM, não atuam de maneira expressiva na redução dos níveis das aminotransferases e devem ser evitadas em fases mais avançadas da doença pela falta de experiência nesses estádios[80].

Recentemente tem sido testada nova medicação, o ácido obeticólico (derivado sintético do ácido quenodesoxicólico) que é um potente ativador do receptor nuclear FXR (farsenoide X), mas há necessidade de maior experiência com tal droga, pois um de seus efeitos colaterais é exatamente desencadear/aumentar a intensidade do prurido.

Outras drogas foram propostas para o tratamento da CBP, como corticosteroides, penicilamina, azatioprina, clorambucil, estrógenos, ciclosporina, metotrexato, colchicina, porém a eficácia não foi provada. O uso de imunossupressores deve ser evitado em vista de observação mais frequente de neoplasias nos portadores de CBP, em especial de tireoide, mama, estômago e cólon.

O transplante hepático é o único tratamento eficaz para os pacientes com doença hepática em estádio final. O AMA volta a ser reativo no pós-transplante, mesmo na ausência de sintomas. Pode haver recorrência da doença em cerca de 20% dos casos em três anos, caso se faça biópsias protocolares, mesmo com enzimas hepáticas normais. Evidências existem de que o esquema de imunossupressão com base em ciclosporina estaria associado a menor índice de recidiva no pós-transplante.

Conclusões

- A CBP é doença predominantemente de mulheres na faixa etária de 40 a 60 anos.
- A presença de colestase e reatividade do anticorpo antimitocôndria são os dados mais importantes para o diagnóstico.
- As duas doenças autoimunes mais frequentemente associadas à CBP são a forma limitada da esclerose sistêmica e a síndrome de Sjögren.
- Diante da negatividade do AMA por imunofluorescência indireta, é conveniente a pesquisa de anticorpos contra enzimas do complexo 2-oxoácido desidrogenase por *western blotting* ou Elisa.
- Os padrões do anticorpo antinúcleo mais específicos na CBP são o de pontos nucleares (*nuclear dots*, anti-sp100) e o perinuclear (anticorpo contra proteínas do poro nuclear, anti-gp210).
- O tratamento da doença é basicamente a administração de sintomáticos para o prurido, fadiga e prevenção de osteoporose.
- A única medicação que tem se mostrado eficaz no tratamento, especialmente nos estádios iniciais da doença, é o AUDC.
- O uso de fibratos pode ser adicionado ao de AUDC quando não se obtém normalização dos níveis de fosfatase alcalina, mas devem ser evitados com a piora da função hepática.

Referências bibliográficas

1. Mackay IR, Weiden S, Hasker J. Autoimmune hepatitis. Ann N Y Acad Sci. 1965;124(2):767-80.
2. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, et al. Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. Hepatology. 1987;7:1333-9.
3. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado EL, Porta G, Goldberg AC, Donaldson PT. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. J Hepatol. 2002;37(3):302-8.
4. Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. Am J Gastroenterol. 2001;96(12):3390-4.
5. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. Hepatology. 2006;43(2 Suppl 1):S132-44.
6. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology. 2010;51(6):2040-8.
7. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Dig Dis Sci. 2011;56(4):958-76.
8. Guzman G, Kallwitz ER, Wojewoda C, Chennuri R, Berkes J, Layden TJ, Cotler SJ. Liver injury with features mimicking autoimmune hepatitis following the use of black cohosh. Case Rep Med. 2009;2009:918156.
9. Löhr H, Treichel U, Poralla T, Manns M, Meyer zum Buschenfelde KH. Liver-infiltrating T helper cells in autoimmune chronic active hepatitis stimulate the production of autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor in vitro. Clin Exp Immunol. 1992;88(1):45-9.
10. Lapierre P, Beland K, Alvarez F. Pathogenesis of autoimmune hepatitis: from break of tolerance to immune-mediated hepatocyte apoptosis. Transl Res. 2007;149(3):107-13.

11. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. J Autoimmun. 2013;41:126-39.
12. Zhao L, Tang Y, You Z, Wang Q, Liang S, Han X, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression. PLoS One. 2011;6(4):e18909.
13. Bittencourt PL, Goldberg AC, Cançado EL, Porta G, Carrilho FJ, Farias AQ, et al. Genetic heterogeneity in susceptibility to autoimmune hepatitis types 1 and 2. Am J Gastroenterol 1999;94(7):1906-13.
14. Fainboim L, Marcos Y, Pando M, Capucchio M, Reyes GB, Galoppo C, et al. Chronic active autoimmune hepatitis in children. Strong association with a particular HLA-DR6 (DRB1*1301) haplotype. Hum Immunol. 1994;41(2):146-50.
15. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. Gut. 2002;51(2):259-64.
16. Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 2002;47(10):2139-50.
17. Djilali-Saiah I, Fakhfakh A, Louafi H, Caillat-Zucman S, Debray D, Alvarez F. HLA class II influences humoral autoimmunity in patients with type 2 autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2006;45(6):844-50.
18. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med. 2006;354(1):54-66.
19. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010;51(6):2193-213.
20. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut. 2011;60(12):1611-29.
21. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology. 2005;42(1):53-62.
22. Farias AQ, Gonçalves LL, Bittencourt PL, De Melo ES, Abrantes-Lemos CP, Porta G, et al. Applicability of the IAIHG scoring system to the diagnosis of antimitochondrial/anti-M2 seropositive variant form of autoimmune hepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2006;21(5):887-93.
23. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 1999;31(5):929-38.
24. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al.; International Autoimmune Hepatitis Group. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(1):169-76.
25. Palioura S, Herkel J, Simonovic M, Lohse AW, Söll D. Human SepSecS or SLA/LP: selenocysteine formation and autoimmune hepatitis. Biol Chem. 2010;391(7):771-6.
26. Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. Liver Int. 2012;32:85-92.
27. Czaja A. Perfomance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(5):1540-8.
28. Terrabuio DBR. 20 anos de hepatite autoimune [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, 2006.
29. Czaja AJ. Acute and acute severe (fulminant) autoimune hepatitis. Dig Dis Sci. 2013;58:897-914.
30. Cancado EL, Gilda, editor. Autoimmune hepatitis in South America. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2000.
31. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al.; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 2010;139(4):1198-206.
32. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. N Engl J Med. 1995;333(15):958-63.
33. Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. Hepatology. 2002;35(1):7-13.
34. Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, Schneider S, McFarlane E, Gleeson D, Lennard L. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. Hepatology. 2012;56(4):1401-8.
35. de Boer YS, van Gerven NM, de Boer NK, Mulder CJ, Bouma G, van Nieuwkerk CM. Allopurinol safely and effectively optimises thiopurine metabolites in patients with autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(6):640-6.
36. Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Cançado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. J Clin Gastroenterol. 2009;43(4):350-6.
37. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. Lancet. 2013;382(9904):1587-99.
38. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33(12):1273-91.
39. Levy C, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: epidemiology, natural history, and prognosis. Semin Liver Dis. 2006;26(1):22-30.
40. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg K. Primary sclerosing cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24(5):655-66.
41. Sano H, Nakazawa T, Ando T. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011;18(2):154-61
42. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg K. A lecture on the genetics of primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis. 2010;42(6):390-400.
43. Bolier R, Oude Elferink RP, Beuers U. Advances in pathogenesis and treatment of pruritus. Clin Liver Dis. 2013;17(2):319-29.
44. Berstad AE, Aabakken L, Smith HJ, Aasen S, Boberg KM, Schrumpf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(4):514-20.
45. Abdalian R, Heathcote EJ. Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. Hepatology. 2006;44(5):1063-74.
46. Tervaert JWC, Damoiseaux J. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: how are they detected and what is their use for diagnosis, classification and follow-up? Clinic Rev Allerg Immunol. 2012;43(3):211-9.
47. Terjung B, Sohne JS, Lechtenberg B, Gottwein J, Muennich M, Herzog V, et al. p-ANCAs in autoimmune liver disorders recognize human b-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. Gut. 2010;59(6):808-16.
48. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2):237-67.
49. Trauner M, Wagner M, Fickert P, Zollner G. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. J Clin Gastroenterol. 2005;39(4 Suppl 2):S111-24.
50. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2009;50(3):808-14.
51. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, Sinakos E, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. 2011;106(9):1638-45.
52. Stanich PP, Björnsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis. 2011;43(4):309-13.
53. Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2013;58(2):329-34.
54. Broomé U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications in adult patients. Acta Gastroenterol Belg. 2002;65(1):37-44.
55. Hirschfield GM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis: one disease with many faces. Isr Med Assoc J. 2011;13(1):55-9.
56. Imam MH, Lindor KD. The natural history of primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2014;34(3):329-33.
57. Flores A, Mayo MJ. Primary biliary cirrhosis in 2014. Curr Opinion Gastroenterol. 2014;30(3):245-52.
58. Ohba K, Omagari K, Kinoshita H, Soda H, Masuda J, Hazama H, et al. Primary biliary cirrhosis among atomic bomb survivors in Nagasaki, Japan. J Clin Epidemiol. 2001;54(8):845-50.
59. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2014;34(3):318-28.
60. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al.; USA PBC Epidemiology Group. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. Hepatology. 2005;42(5):1194-202.
61. Prince MI, Ducker SJ, James OF. Case–control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. Gut. 2010;59(4):508-12.
62. Hirschfield GM, Eric Gershwin. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. Ann Rev Pathol Mech Dis. 2013;8:303-30.
63. Yeaman SJ, Kirby JA, Jones DE. Autoreactive responses to pyruvate dehydrogenase complex in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. Immunol Rev. 2000;174:238-49.
64. Jones DE, Palmer JM, Yeaman SJ, Kirby JA, Bassendine MF. Breakdown of tolerance to pyruvate dehydrogenase complex in experimental autoimmune cholangitis: a mouse model of primary biliary cirrhosis. Hepatology. 1999;30(1):65-70.
65. Wakabayashi K, Yoshida K, Leung PS, Moritoki Y, Yang GX, Tsuneyama K, et al. Induction of autoimmune cholangitis in non-obese diabetic (NOD).1101 mice following a chemical xenobiotic immunization. Clin Exp Immunol. 2009;155(3):577-86.
66. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2014;34(3):334-40.
67. Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, Aoyagi Y. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. World J Gastroenterol. 2014;20(10):2606-12.
68. Nakamura M, Komori A, Ito M, Kondo H, Aiba Y, Migita K, et al. Predictive role of anti-gp210 and anticentromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. Hepatol Res. 2007;37S3:412-9.
69. Sheuer P. Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med. 1967;60(12):1257-60.
70. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD009145.
71. Poupon R. Evidence-Based Treatment of Primary Biliary Cirrhosis. Dig Dis. 2014;32(5):626-30.
72. Parés A. Old and novel therapies for primary biliary cirrhosis. Semin Liver Dis. 2014;34:341-51.
73. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2006;130(3):715-20.
74. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology. 2008;48(3):871-7.

75. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al.; Dutch PBC Study Group. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. Gastroenterology. 2009;136(4):1281-7.
76. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2010;105(10):2186-94.
77. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. J Hepatol. 2011;55(6):1361-7.
78. Azemoto N, Kumagi T, Abe M, Konishi I, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts long-term outcome in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. Hepatol Res. 2011;41(4):310-7.
79. Takeuchi Y, Ikeda F, Fujioka S, Takaki T, Osawa T, Yasunaka T, et al. Additive improvement induced by bezafibrate in patients with PBC showing refractory response to UDCA. J Gastroenterol Hepatol. 2011;26(9):1395-401.
80. Zhang Y, Chen K, Dai W, Xia Y, Wang F, Shen M, et al. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: A meta-analysis. Hepatol Res. 2015;45(1):48-58.

27 Doenças Hepáticas Metabólicas

Andréia Silva Evangelista
Marta Mitiko Deguti
Eduardo Luiz Rachid Cançado

SUMÁRIO

Introdução

Neste capítulo, serão abordadas as três doenças hereditárias metabólicas mais importantes que acometem os hepatócitos no adulto: hemocromatose hereditária (HH), doença de Wilson (DW) e deficiência de alfa-1-antitripsina (DAAT).

A DW acomete geralmente crianças, adolescentes e adultos jovens e mais raramente indivíduos acima de 40 anos. Tem forma de apresentação bastante variada e requer do médico habilidade para definir o diagnóstico o mais brevemente possível em razão das sequelas neurológicas graves e evolução, às vezes fulminante do acometimento hepático.

A hemocromatose hereditária em sua forma clássica, ao contrário, é diagnosticada mais comumente em adultos acima de 40 anos, com maior predomínio no sexo masculino de evolução mais indolente. Existe a variante clínica hemocromatose juvenil, que pode acometer igualmente ambos os sexos, adultos jovens e é mais agressiva pelo acúmulo rápido e maciço de ferro.

A DAAT é doença com manifestações variadas, e a forma de evolução mais rápida observada em crianças na primeira infância, mas pode ser observada também formas de evolução mais lenta com diagnóstico em adultos com complicações da cirrose hepática.

Tanto a DW quanto a HH tem tratamento bem estabelecido e o prognóstico é excelente quando o diagnóstico é feito precocemente. Para a DAAT, não existe tratamento efetivo, embora alguma perspectiva exista com drogas que aumentem a autofagia da proteína polimerizada e depositada anomalamente nos hepatócitos.

Hemocromatose hereditária

Introdução e definições

A hemocromatose foi descrita no século XIX como uma síndrome composta por diabetes melito, cirrose hepática e hiperpigmentação cutânea, causada por acúmulo de ferro no organismo. O caráter hereditário da doença foi caracterizado já na primeira metade do século XX, mas somente em 1996, o gene *HFE* foi identificado como responsável pela doença[1,2]. Desde então, foram descobertos também outros genes envolvidos no metabolismo do ferro, entre os quais se destaca o *HAMP*, codificador da hepcidina, hormônio que exerce papel central no metabolismo do ferro. A importância do gene *HFE* persiste, contudo, por estar envolvido na maioria dos casos de HH em caucasianos[2].

O conhecimento aprofundado do complexo mecanismo de regulação do ferro permitiu a redefinição do conceito de HH como distúrbio do metabolismo de fer-

ro caracterizado pela elevação progressiva dos níveis do metal na circulação sanguínea, de herança autossômica recessiva, associada a mutações nos genes *HFE*, *HAMP*, *HJV* e *TfR2*. De maneira geral, os indivíduos apresentam a função de eritropoiese preservada e respondem bem ao tratamento com flebotomia. Nos estádios mais avançados, a deposição de ferro é sistêmica e preferencial para células parenquimatosas hepáticas, podendo envolver também pele, articulações, gônadas e levar a falência do pâncreas, do coração e do fígado[3].

Dados epidemiológicos

Cerca de 90% dos casos de HH em caucasianos estão associados às mutações C282Y e H63D no gene *HFE*[4]. A HH ocorre em portadores dos genótipos C282Y/C282Y (homozigoto) ou C282Y/H63D (heterozigoto composto); entretanto, como o gene possui penetrância variável, nem todos os indivíduos com esses perfis desenvolverão a doença[4,5]. Ocorre mais comumente no sexo masculino, em proporções que variam de 8:1 a 2:1.

O estudo multicêntrico HEIRS (*hemochromatosis and iron overload screening*), abrangendo 101.168 indivíduos de diversas etnias demonstrou que o genótipo C282Y/C282Y é mais prevalente em brancos nórdicos (0,44%) do que em hispânicos (0,027%), é raro em negros (0,014%) e em nativos das Ilhas Pacíficas (0,012%), e praticamente inexiste em asiáticos. A mutação C282Y possui origem celta, do norte da Europa, onde ocorre em frequências alélicas de até 20% na população geral; essas taxas diminuem gradativamente em direção ao sul, quanto mais se afasta do foco de origem. Frequências elevadas são encontradas também nos países de colonização nórdica, porém são extremamente reduzidas em nativos dos demais continentes[4,5].

No Brasil, embora não existam estudos epidemiológicos extensos, as séries analisadas demonstram que as mutações C282Y no gene *HFE* ocorrem em frequências alélicas que variam de 1,4 a 3,7% em brancos e de 0,5 a 1,1% em negros; as mutações H63D estão presentes em cerca de 16 a 20% em brancos e de 6,4 a 7,5% em negros. Indivíduos da raça branca brasileiros apresentariam taxas correspondentes às dos hispânicos do estudo internacional HEIRS e mulatos níveis intermediários entre hispânicos e negros[5-7]. As publicações referentes a séries de pacientes com HH no Brasil também são escassas e apontam que os genótipos clássicos do gene HFE ocorrem em cerca de 70% dos pacientes[8-10].

Etiologia

Em condições fisiológicas, os níveis plasmáticos de ferro asseguram o suprimento de 20 mg diários para a medula óssea, a maior parte proveniente da reciclagem de hemoglobina de eritrócitos senescentes. O ferro corpóreo total é mantido em cerca de 1.000 mg. O ferro da dieta (1 a 2 mg por dia) é captado pelo enterócito, reduzido ao estado ferroso Fe^{2+} pela enzima redutase férrica duodenal (Dcytb) e levado para o interior da célula pela proteína transportadora 1 de metal divalente (DMT1).

A hepcidina, produzida no fígado, é o hormônio central no controle da homeostase do ferro. Trata-se de um peptídeo de 25 aminoácidos que, ao interagir com a ferroportina, reduz a quantidade de ferro liberada pelos enterócitos e macrófagos para a circulação. Eleva-se na presença de maiores níveis séricos de ferro e de inflamação aguda. A modulação da hepcidina está ainda relacionada à ação dos genes *HFE*, da hemojuvelina (HJV) e do receptor 2 da transferrina (*Tfr2*). Mutações nesses genes não permitem o aumento dos níveis de hepcidina adequadamente, e, assim, enterócitos e macrófagos perpetuam a liberação de ferro para a circulação sanguínea. A importância central do eixo hepcidina e hemojuvelina no controle do ferro evidencia-se na hemocromatose juvenil, condição raríssima, secundária a mutações nos genes codificadores dessas proteínas e associada à sobrecarga de ferro maciça e precoce[11].

O ferro excedente presente na circulação sanguínea determina elevação da concentração de ferro sérico e da saturação de ferro da transferrina. Com o tempo, o acúmulo crescente determina deposição tecidual, que se reflete na elevação da ferritina sérica. O ferro acumulado no interior das células parenquimatosas hepáticas induz a formação de radicais livres, tanto pela ação direta, ao gerar os radicais hidroxil e ferril, como indiretamente, por meio da ativação lipídica. O ambiente de estresse oxidativo provoca inflamação e favorece o desenvolvimento de fibrose. Assim, diversos órgãos sofrem deterioração e perda funcional, como pâncreas, hipófise e coração. O fígado é o principal órgão afetado, e o processo culmina em cirrose hepática frequentemente associada ao carcinoma hepatocelular[12].

Quadro clínico

A maioria dos casos cursa com sintomas inespecíficos, embora alterações laboratoriais possam ser detectadas. A manifestação de doença avançada é rara. O grau de sobrecarga de ferro determina o dano aos órgãos e a gravidade dos sintomas, que se instalam quando os estoques de ferro alcançam o excedente de 15 a 40 g[13].

A forma clássica da doença é identificável antes da quarta ou quinta década de vida em indivíduos do sexo masculino, enquanto nas mulheres, a progressão é mais lenta, provavelmente devido à proteção oferecida pela menstruação e pela gravidez. A forma juvenil cursa com fenótipo mais agressivo, com acúmulo de ferro acentuado e síndrome presente já na segunda ou terceira década de vida[11]. A Tabela 1 resume as duas principais formas clínicas, os genes associados e a classificação.

A Tabela 2 lista as principais manifestações clínicas da HH[14-16]. Os sintomas iniciais costumam ser inespecíficos, como dor abdominal, perda de peso, astenia e letargia[11]. O fígado é o principal órgão envolvido: pode haver hepatomegalia, esplenomegalia, ascite, edema e icterícia, além de

Tabela 1. Hemocromatose hereditária: formas clínicas, genes associados e classificação

Forma clínica	Gene (proteína)	Tipos*
Clássica	*HFE* (*HFE*)	1
	TfR2 (receptor 2 da transferrina)	3
Juvenil	*HJV* (hemojuvelina)	2 A
	HAMP (hepcidina)	2 B

* Classificação proposta pela base de dados OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov), que considera também a doença da ferroportina como HH tipo 4.

risco elevado de degeneração para carcinoma hepatocelular. A cirrose hepática e suas complicações são a maior causa de mortalidade na HH. Outras alterações frequentes são hiperpigmentação cutânea, diabetes melito secundário à lesão pancreática e artralgia. O coração também sofre depósito de ferro e as alterações eletrocardiográficas são achados relativamente comuns; há ainda a possibilidade de o paciente ter manifestações cardiovasculares, como arritmias ou insuficiência cardíaca, que são a segunda causa de óbito nos portadores de HH. Por fim, o hipogonadismo gonadotrófico é secundário à deposição de ferro na glândula pituitária, que se expressa nos homens como impotência sexual e nas mulheres como amenorreia[11,14].

Na hemocromatose juvenil, predominam os sintomas relacionados à cardiomiopatia e à doença endócrina, principalmente o hipogonadismo hipogonadotrófico; já a cirrose micronodular é parte da síndrome, mas cursa de modo silencioso. Os pacientes não tratados podem sucumbir antes dos 30 anos, geralmente vítimas de insuficiência cardíaca[11,14].

Um aspecto adicional é a redução da ação fagocítica de macrófagos pela sobrecarga de ferro. Portadores de HH possuem maior suscetibilidade a infecções por microrganismos ávidos por ferro, como *Yersinia enterocolitica* e *Vibrio vulnificus*[15].

Diagnóstico

A expressão fenotípica da HH pode ser dividida em quatro estádios:

1. Predisposição genética sem anomalia expressa, exceto por elevação assintomática da saturação de transferrina.
2. Sobrecarga de ferro hepático assintomática (2 a 5 g).
3. Sobrecarga de ferro com sintomas inespecíficos (20 a 50 g).
4. Sobrecarga de ferro com dano de órgãos. Os sinais clínicos só ocorrem nos estádios III e IV[13].

A presença da anormalidade genética e a clara evidência bioquímica de sobrecarga de ferro tornam o diagnóstico indiscutível, no entanto, faz-se necessária a análise da combinação de fatores clínicos, laboratoriais e ambientais para se definir com precisão o diagnóstico de HH. As estratégias diagnósticas incluem: testes bioquímicos, teste genético, biópsia hepática e avaliação da resposta ao tratamento específico.

O teste bioquímico que se altera mais precocemente é a saturação da transferrina, e constitui o melhor método isolado de detecção de HH. Índices a partir de 45% em homens ou 35% em mulheres na pré-menopausa são suficientes para determinar rastreamento diagnóstico com sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo acima de 94%[11,13,14]. Outro teste relevante é a dosagem da ferritina sérica: valores acima de 200 μg/L, para mulheres, e de 300 μg/L, para homens, sugerem sobrecarga de

Tabela 2. Principais órgãos acometidos e principais manifestações da hemocromatose hereditária[14-16]

	Manifestação clínica	Frequência	Comentários
Gerais	Fraqueza, letargia	74%	Sintoma precoce mais comum
Fígado	Alterações laboratoriais	75-95%	Em geral, assintomáticos; discreta alteração das aminotransferases
	Hepatomegalia	95%	Em geral, sintomáticos
	Cirrose	15%	Cirrose e suas complicações contribuem para 89% dos óbitos
	Carcinoma hepatocelular	5-15% dos cirróticos	O risco está elevado em 200 vezes*. A flebotomia reduz o risco antes da cirrose se instalar, mas não depois
Pâncreas	Diabete melito	50-65%	Não regride com a flebotomia
Gônadas	Impotência Amenorreia	35-40% 15%	Baixos níveis de testosterona Baixos níveis de FSH e LH
Tireoide	Hipotireoidismo	Raro	Fibrose detectável e presença de autoanticorpos tireoidianos
Coração	Anormalidades no ECG ICC, arritmias	35%	Arritmia e cardiomiopatia são as causas mais comuns de morte súbita
Articulações	Artralgia	20-70%	Em 2ª e 3ª articulações metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais
	Artropatia	-	Osteófitos, redução do espaço interarticular, esclerose e formações císticas. Flebotomia não reverte este sintoma

* Maior entre homens, tabagistas e etilistas. ECG: eletrocardiograma; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

ferro; acima de 1.000 µg/L indica cirrose hepática. Por se tratar de uma proteína de fase aguda, todavia, falso-positivos podem ocorrer em situações de estresse, como infecções, cirurgias e neoplasias, além de condições inflamatórias crônicas, como hepatites virais e doença hepática gordurosa não alcoólica[14]. Assim, nos dias atuais, o rastreamento de hemocromatose pelos níveis de ferritina é pouco específico.

A pesquisa das mutações *HFE* possui a vantagem de não modificar o resultado a despeito das variações bioquímicas ou histológicas. Os genótipos associados à forma clássica da HH são C282Y/C282Y (homozigoto) e C282Y/H63D (heterozigoto composto). Este último, no entanto, está associado a menor grau de sobrecarga de ferro quando comparado àquele associado à homozigose C282Y. Outros genótipos como H63D/H63D e C282Y/S65C também têm sido relacionados ao desenvolvimento de sobrecarga de ferro[12]. Nesses pacientes, no entanto, a expressão clínica da HH é menos exuberante e está associada a cofatores ambientais[11]. A penetrância do gene *HFE* varia entre 1:400 a 1:10.000, e proporção significativa dos portadores dessas genótipos não desenvolverão a doença. As indicações do teste genético constam na Figura 1. Não se recomenda realizar o teste genético amplamente, mesmo nas populações com elevadas frequências alélicas das mutações. Não se devem rotular indivíduos sadios como portadores de HH inadequadamente, apenas porque portam genótipo compatível. Os demais genes do metabolismo do ferro só são analisados no contexto de pesquisa acadêmica.

A biópsia hepática é útil para confirmação da etiologia, estadiamento da alteração arquitetural e quantificação do ferro depositado. Pode ser aplicada àqueles pacientes com idade acima de 40 anos, homozigotos ou heterozigotos compostos, com elevação das aminotransferases e níveis séricos de ferritina superiores a 1.000 mg/L, visando ao estadiamento. É também indicada àqueles sem genótipos responsáveis pelo desencadeamento da doença, com aumento inexplicado da saturação de transferrina e da ferritina séricas. Na análise anatomopatológica, a coloração de Perls (azul da Prússia) revela o padrão característico de deposição tecidual de ferro, com predomínio em região pericanalicular dos hepatócitos, com maior acúmulo em hepatócitos da região periportal e diminuição do gradiente à medida que se percorre até a zona perivenular (Figura 2).

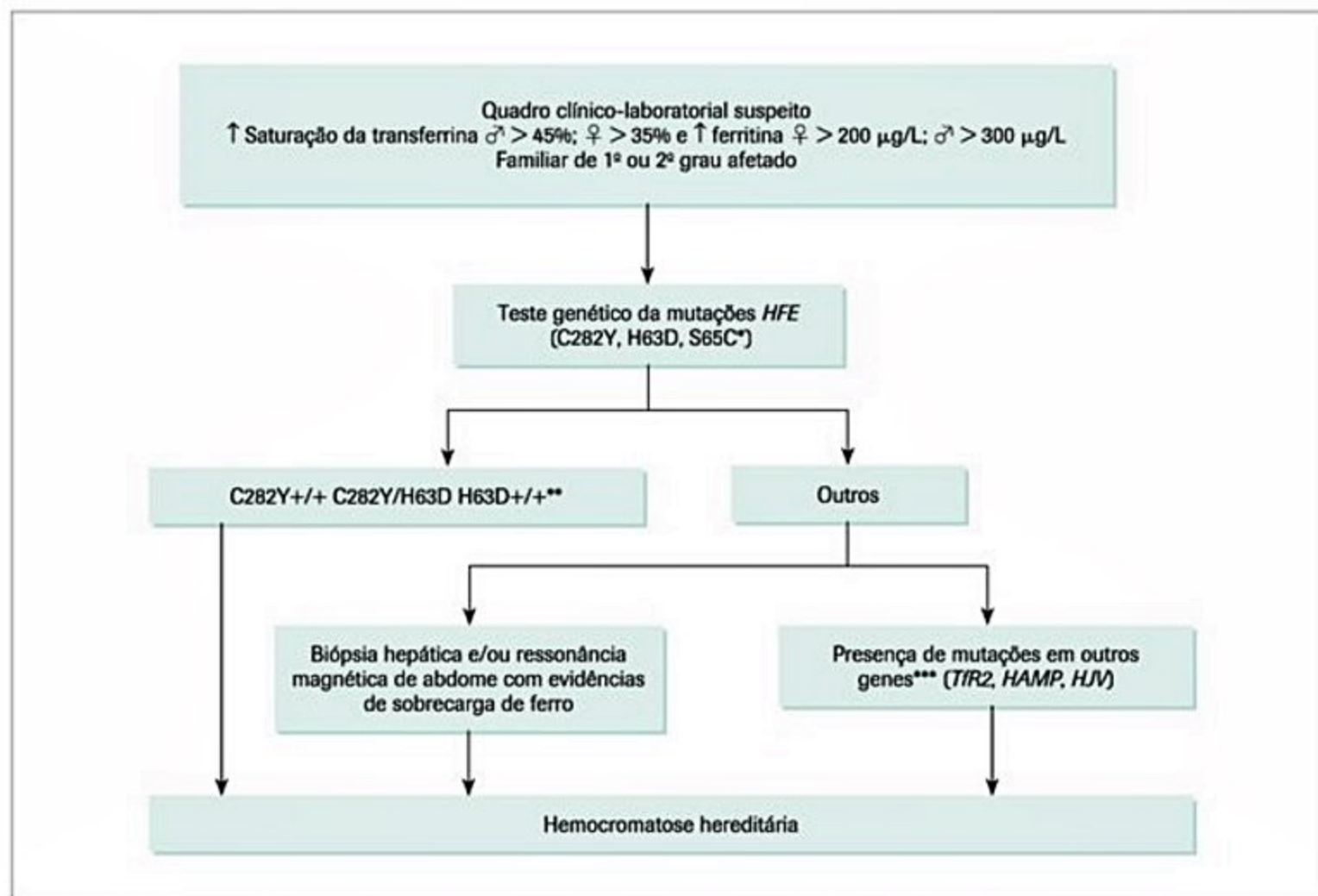



Figura 1. Rotina para o diagnóstico da HH. O teste genético das mutações no gene *HFE* pode ser indicado na presença de alterações clinicolaboratoriais ou de história familiar compatíveis com HH. * As mutações *HFE* pesquisadas rotineiramente são C282Y e H63D. Os genótipos C282Y+/+ e C282Y/H63D não determinam, necessariamente, quadro clínico de HH, em razão da baixa penetrância do gene HFE. ** O genótipo H63D+/+ não é amplamente reconhecido como causa de HH. *** O estudo de outros genes envolvidos no metabolismo do ferro ainda está restrito à pesquisa acadêmica.

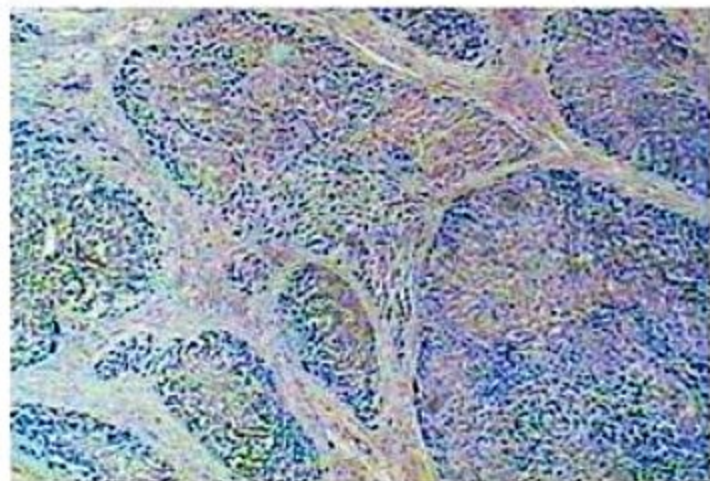



Figura 2. Aspectos histopatológicos da hemocromatose hereditária. Siderose de hepatócitos perisseptais, em fígado cirrótico. Coloração de Perls. Imagem gentilmente cedida por Dr. Evandro Sobroza de Mello, Serviço de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

A dosagem da concentração de ferro hepático (CFH) permite o cálculo do índice de ferro hepático (IFH). Para isso, utilizam-se as fórmulas:

- CFH = (massa de Fe em microgramas/peso de tecido hepático seco em gramas)/55,846 (peso atômico de Fe).
- IFH = CFH/idade do paciente em anos.
- Índices superiores a 1,9 micromoles de Fe/peso de tecido seco hepático em gramas/ano são altamente sugestivos de HH[13].

O padrão de resposta à flebotomia também pode ser útil para confirmar a presença de excesso de ferro. Para isso, determina-se o número de flebotomias necessário para induzir deficiência de ferro. Estima-se que 2 L de sangue total contenham aproximadamente 1 g de ferro, e estoques maiores do que 5 g são considerados anormais[16].

A ressonância magnética vem sendo proposta como método não invasivo e eficaz para detectar e quantificar a sobrecarga de ferro em órgãos como fígado, coração e cérebro. O decréscimo da intensidade de sinal do parênquima dos órgãos nas sequências em T2 é inversamente proporcional ao grau de acúmulo do metal, o que permitiria conhecer a distribuição tridimensional do ferro nas vísceras, bem como quantificar a massa depositada. A definição acurada de sobrecarga de ferro pela ressonância magnética ainda carece de padronização nos estudos clínicos, de maneira que a indicação do exame é uma alternativa para os casos de avaliação genética inconclusiva ou àqueles não esclarecidos pela biópsia[17]. Com frequência, os valores encontrados não são superponíveis com os do exame histológico hepático.

A Figura 1 ilustra o diagnóstico na investigação dos pacientes do Serviço de Gastroenterologia do HCFMUSP. Os diagnósticos diferenciais da HH abrangem causas primárias (ou hereditárias) e secundárias (ou adquiridas) de sobrecarga de ferro. As causas adquiridas compreendem situações como etilismo, hemotransfusões, dieta parenteral, *shunts* porto-sistêmicos, hemodiálise, esteato-hepatite não alcoólica, infecção crônica por vírus das hepatites B ou C (VHB ou VHC), porfiria cutânea tardia e siderose africana. Das causas hereditárias, devem ser consideradas: doença da ferroportina (relacionada a mutações do gene *SLC40A*, reconhecida como HH tipo 4), a hipotransferrinemia ou atransferrinemia (relacionada ao gene *Tf*), a aceruloplasminemia (relacionada ao gene *CP*), a doença da cadeia pesada da ferritina; anemias hereditárias (falciforme, sideroblástica) e sobrecarga de ferro neonatal[16].

Tratamento

A flebotomia, também denominada sangria terapêutica, é o método mais seguro, efetivo e econômico no manejo da HH. Consiste na remoção de uma unidade de sangue (500 mL), que contém 200 a 250 mg de ferro, uma a duas vezes por semana. O objetivo é alcançar a depleção de ferro, mas não a deficiência de ferro. Assim, recomenda-se que os valores de ferritina atinjam cifras em torno de 50 a 100 mg/L[18] e saturação de transferrina aproximadamente em 50%. Após a obtenção desses valores, inicia-se uma terapia de manutenção, com intervalos a cada 2 ou 3 meses, com o objetivo de manter os níveis de ferritina e saturação de transferrina em torno dos valores previamente alcançados. A flebotomia pode aliviar a fadiga e diminuir a hiperpigmentação cutânea, além de melhorar a tolerância à glicose e até mesmo reduzir a fibrose, em alguns casos. É ineficaz, no entanto, em melhorar a artrite, a cirrose ou reverter o hipogonadismo e o diabetes. O início da flebotomia antes do surgimento de lesões irreversíveis permite garantia de expectativa de vida normal. Está indicada àqueles pacientes que têm mutação compatível com HH e evidência de sobrecarga bioquímica de ferro, com elevação da saturação de transferrina e ferritina acima dos valores de referência[18].

Quando há contraindicações à flebotomia por comorbidades associadas, como anemia, insuficiência cardíaca ou cirrose avançada, pode-se lançar mão dos quelantes de ferro. A desferroxamina é a droga mais conhecida, administrada por via subcutânea ou endovenosa na dose de 20 a 40 mg/kg ao dia, em infusão contínua por 8 a 10 horas. O regime de administração duas vezes ao dia, por via subcutânea, é um método alternativo de administração que vem sendo proposto, porém a adesão é limitada em razão das reações locais de dor e edema. A deferiprona e o deferasirox, este último mais comumente utilizado, são quelantes orais que podem ser considerados a pacientes com HH intolerantes à flebotomia. Podem ser utilizados como monoterapia ou em combinação com a desferroxamina[16,18].

Em relação à dieta, orienta-se evitar o consumo de álcool, alimentos ricos em ferro, bem como o uso crônico de suplementos vitamínicos ricos em ferro e em vitamina C.

Todo cirrótico portador de HH deve ser submetido periodicamente a exames de rastreamento para detecção precoce de carcinoma hepatocelular, incluindo pelo menos dosagem sérica de alfafetoproteína e o exame ultrassonográfico do fígado a cada 6 meses.

Por fim, o transplante hepático é a opção terapêutica se o paciente apresentar doença hepática descompensada ou complicação com carcinoma hepatocelular, de acordo com os critérios determinados pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Conclusões

- A maioria dos casos de HH está associada a mutações no gene *HFE* C282Y em homozigose e heterozigose composta com a H63D; porém, muitos portadores desses genótipos jamais desenvolverão a doença.
- As causas secundárias de sobrecarga de ferro também podem constituir fatores agravantes da HH em indivíduos geneticamente predispostos.
- Saturação da transferrina em níveis > 45% em homens e > 35% em mulheres pré-menopausais indicam necessidade de investigação adicional para HH.
- Cirrose hepática e suas complicações, particularmente carcinoma hepatocelular, consistem na maior causa de morbimortalidade da HH na forma clássica; já doenças cardíaca e endócrina são proeminentes na forma juvenil.
- Com base no diagnóstico de um caso de HH, deve-se buscar por casos adicionais em familiares, sintomáticos ou não.
- A flebotomia é tratamento seguro e eficaz de maneira geral; quelantes de ferro devem ser considerados em casos de impossibilidade ou falência terapêutica.

Doença de Wilson

Introdução e definição

A DW foi descrita como degeneração hepatolenticular, em 1912, pelo neurologista Samuel Alexandre Kinnier Wilson, e caracteriza-se pela excreção deficiente de cobre pela bile. O metal excedente deposita-se no organismo e afeta diversos órgãos, particularmente fígado e cérebro[19].

Dados epidemiológicos

Estima-se que a frequência da DW oscile em níveis de 1:30.000 a 1:100.000 indivíduos nascidos vivos. Entretanto, regiões com alta taxa de consanguinidade, como Ilha de Gran Canaria, Japão, Costa Rica e Sardenha, atingem prevalências de 1:2.600 a 1:7.000 nascidos vivos e incidências de até 12 casos novos anuais[20-22].

O HCFMUSP reúne uma das maiores casuísticas de DW do mundo, com mais de 250 casos cadastrados. O primeiro caso registrado nesta instituição data de 1946, diagnosticado na enfermaria de neurologia. Desde 1998, mantém uma média de quatro casos novos anuais, a metade identificada a partir de alterações hepáticas e a outra metade, neurológicas. Em torno de 80 pacientes frequentam as clínicas de gastroenterologia, neurologia, hepatologia pediátrica do Instituto da Criança e cirurgia do fígado (Serviço de Transplante Hepático) do HC-FMUSP, e estão organizados em torno da Associação Brasileira dos Doentes de Wilson (www.doencadewilson.org).

Etiologia e fisiopatologia

A DW resulta do balanço positivo de cobre. Mutações no gene *ATP7B* acarretam defeito no transporte do íon do sangue para a bile, em nível de complexo de Golgi dos hepatócitos. O metal deposita-se nos tecidos orgânicos onde promove lesão por aumento da produção de radicais livres e falha nas defesas antioxidantes. A Figura 3 ilustra de modo simplificado o metabolismo hepático do cobre em situação fisiológica (A), em comparação com a que ocorre na DW, quando a proteína ATP7B está defeituosa (B)[23].

O fígado é o primeiro órgão a ser acometido. Com o passar do tempo, o acúmulo de cobre extrapola os limites do fígado, e os efeitos tóxicos podem se manifestar no sistema nervoso central, afetando a substância cinzenta do cérebro e do cerebelo, bem como nos rins e nas células sanguíneas.

Desde os primeiros relatos de mutações no gene *ATP7B* na década de 1990, as publicações hoje registram mais de 518 mutações identificadas nas diversas populações do mundo (http://www.wilsondisease.med.ualberta.ca/database.asp). Em alguns grupos étnicos, uma ou um pequeno número destas mutações são prevalentes, e podem-se encontrar muitas outras mutações raras. Nas populações caucasoides, a mutação p.H1069Q é a mais frequente e ocorre em até 80% nos pacientes dos países do leste europeu. Na Ásia, a mutação R778L predomina em diversas populações[24]. No

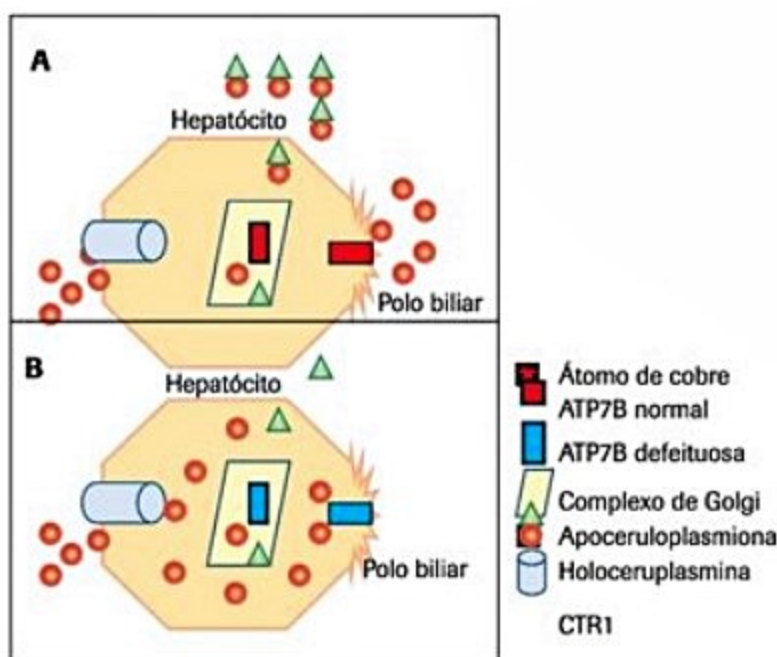



Figura 3. **(A)** o cobre que provém da dieta é absorvido pelo enterócito e levado ao hepatócito pela circulação sanguínea. Adentra a célula pela proteína CTR1, e é levada ao complexo de Golgi, onde a proteína ATP7B está expressa. A função desta ATPase é transportar o cobre para a apoceruloplasmina, que, por sua vez, é ativada em holoceruloplasmina, forma estável na circulação sanguínea; **(B)** na DW, a ATP7B defeituosa não ativa a apoceruloplasmina, que é rapidamente removida da circulação sanguínea. Isso justifica os baixos níveis de ceruloplasmina sérica que caracterizam os portadores da doença.

Brasil, identificaram-se até o presente momento 33 mutações distintas, 14 das quais relatadas pela primeira vez na literatura. A mutação p.A1135Qfs (34,8%) é a mais frequente, seguida de p.L708P (14,1%). As demais mutações ocorreram em frequências inferiores a 5% provenientes de vários estados diferentes[25]. Traduzindo uma formação étnica diferente, estudo na região do Brasil demonstrou que a mutação mais frequente foi a mesma encontrada na Europa, isto é, a p.H1069Q[26].

Quadro clínico

Os primeiros sinais e sintomas podem ocorrer na infância, na adolescência ou na juventude; e tendem a assumir proporções incapacitantes e até mesmo letais. Pacientes com a forma hepática da doença manifestam sintomas em faixas etárias mais precoces (antes dos 20 anos de idade) do que aqueles com a forma neurológica.

A agressão ao fígado se expressa como hepatite aguda, crônica, insuficiência hepática aguda grave (hepatite fulminante) ou doença hepática crônica descompensada. O grau de envolvimento varia desde elevações discretas das enzimas hepáticas até perda completa da função. Os sintomas associados podem incluir fadiga, anorexia, emagrecimento, astenia, ascite, icterícia, hepatoesplenomegalia, encefalopatia hepática e coagulopatia.

As manifestações neurológicas são de linha extrapiramidal ou cerebelar (oligocinesia, hipertonia plástica, instabilidade postural, distonia, coreia, atetose, tremor, distúrbios cerebelares, disartria, disfagia e alteração da marcha). Alterações psiquiátricas como agitação, irritabilidade, ansiedade, comportamento bizarro e depressão frequentemente acompanham a doença neurológica; demência e psicose ocorrem mais raramente[27].

Os anéis corneanos de Kayser-Fleischer ocorrem virtualmente na totalidade dos casos com a forma neurológica (Figura 4), e caracteriza formas com maior deposição sistêmica de cobre. A catarata em girassol é outra alteração mais rara, também secundária à deposição de cobre no cristalino[19].

Figura 4. O anel de Kayser-Fleischer é a expressão clínica da deposição corneana de cobre na membrana de Descemet. É visualizado à biomicroscopia com lâmpada de fenda, e está associado a maiores graus de deposição de cobre no organismo, e presente na quase totalidade dos casos de DW com forma neurológica.

Outros achados são: hiperpigmentação melanocítica da pele, artralgia, anemia hemolítica Coombs negativa, redução dos níveis de hemoglobina, trombocitopenia, artralgia, alterações renais e cardíacas[19].

Diagnóstico e exames complementares

Classicamente, o diagnóstico da DW é estabelecido pela combinação de quadro clínico, dados bioquímicos e histoquímicos. Entretanto, muitas vezes, a biópsia hepática não pode ser realizada devido à gravidade do quadro, tampouco a pesquisa específica de deposição de cobre está disponível na rotina. Nos últimos anos, imagens encefálicas por ressonância magnética e estudos de genotipagem *ATP7B* foram incorporados como ferramentas adicionais para a investigação em situações mais duvidosas. A raridade da doença e a diversidade de manifestações clínicas possíveis muitas vezes não permitem o pronto reconhecimento. Mas é de fundamental importância que os clínicos considerem essa hipótese diagnóstica diante de toda doença hepática, sintomática ou assintomática, sem etiologia óbvia, em indivíduos com antecedentes pessoais ou familiares de manifestações extrapiramidais e doença psiquiátrica, particularmente se os pais são consanguíneos[27].

Quando se diagnostica o primeiro afetado em uma família, deve-se buscar ativamente por novos casos em familiares de primeiro e segundo graus. Os critérios para o diagnóstico da DW também se aplicam para a detecção de portadores assintomáticos. A Associação Europeia para Estudos do Fígado (EASL) adota um sistema de escore, apresentado na Tabela 3, que atribui pontuações diferenciadas aos achados de anéis de Kayser-Fleischer, sintomas neuropsiquiátricos, anemia hemolítica Coombs negativa, cuprúria, presença e quantificação de cobre no tecido, ceruloplasmina e genótipo *ATP7B*[28,29]. Inicialmente, consideram-se a presença de doença neurológica associada, níveis reduzidos de ceruloplasmina e a presença dos anéis de Kayser-Fleischer. A seguir, o paciente pode ser testado para a dosagem de cobre urinário, que pode ajudar a definir o diagnóstico, quando o resultado é > 100 g/24 horas. Entretanto, quando a dúvida persiste, pode-se administrar d-penicilamina 500 mg e repetir em 12 horas, por via oral para induzir a cuprúria, e o incremento para valores superiores a 1.600 g permite a diferenciação de diagnósticos como hepatite autoimune, colangite esclerosante primária, insuficiência hepática aguda de outras causas. Esse teste foi validado em crianças, mas há evidências de que possa ser estendido a adultos[30]. O aumento em cifras superiores a cinco vezes o limite superior da normalidade foi muito valorizado por esse sistema de escore, mas pais de portadores de DW exibiram valores muito superiores, indicando que esse critério deveria ser revisto, pois poderia conduzir a diagnóstico equivocado[31].

Tabela 3. Sistema de pontuação para o diagnóstico da doença de Wilson da Associação Europeia para Estudos do Fígado (EASL) baseado nos critérios de Leipzig (2008)[28,29]

Achados típicos	Escore	Outros achados	Escore
Anéis de Kayser-Fleischer		Cobre em tecido hepático (na ausência de colestase)	
Ausentes	0	> 5 x ULN (> 4 μmol/g)	2
Presentes	2	0,8-4 μmol/g 1	1
Sintomas neurológicos		Normal (< 0,8 μmol/g)	-1
Graves	2	Grânulos reagentes à rodanina	1
Moderados	1	Cobre urinário em 24 horas (na ausência de hepatite aguda)	
Leves	0	Normal	0
Ceruloplasmina sérica		1-2 vezes o limite superior máximo da referência	1
Normal (> 20 mg/dL)	0	> 2 vezes o limite superior de referência	2
Pouco reduzido (10-20 mg/dL)	1	Normal, mas > 5 vezes o limite superior de referência após teste da penicilamina	2
Baixo (< 10 mg/dL)	2	Pesquisa de mutações ATP7B	
Anemia hemolítica Coombs negativa		Detecção de mutações em ambos os alelos	4
Presente	1	Detecção de uma mutação apenas em heterozigose	2
Ausente	0	Ausência de mutações	0

Interpretação do escore: ≥ 4 altamente provável; 3 provável, mas há necessidade de maior investigação; 0-2 diagnóstico muito pouco provável.

Tratamento

O tratamento clínico costuma ser eficaz se o diagnóstico for estabelecido em tempo hábil, que deve ser preferencialmente conduzido em centros de referência. Entretanto, a literatura médica carece de estudos multicêntricos, randomizados, de boa qualidade científica para se estabelecer os esquemas terapêuticos mais apropriados para o perfil de cada doente. Na Tabela 4, estão dispostos os principais medicamentos utilizados no tratamento da DW[23,29,30,32].

Desde 1956, a penicilamina firmou-se como a droga de escolha, eficaz na promoção de cuprúria. Deve ser iniciada em doses de 250 a 500 mg ao dia, por período variável de uma a duas semanas, em razão da piora neurológica que pode ocorrer em até 50% dos pacientes. São suscetíveis a essa piora clínica jovens do sexo masculino. Por essa razão, o tratamento com essa medicação em pacientes com quadro neurológico é visto com restrições. A dose máxima a ser administrada é de 1,5 a 2 g ao dia, mas por curtos períodos (menos de 6 meses), em razão dos efeitos colaterais re-

Tabela 4. Drogas disponíveis para tratamento da DW[23,29,30,32]

Droga	Modo de ação Objetivo do tratamento	Dose	Indicações e cuidados específicos	Efeitos colaterais e contraindicações
D-penicilamina (DPA) (primeira linha)	Quelante de cobre Promover balanço negativo de cobre	1-2 g/dia Dividir em 2 ou 3 tomadas ao dia	Início 500 mg/dia, aumento da dose gradual; Manter cuprúria em 200-500 μg/24 h, evitar níveis > 1.000 μg	Piora neurológica em 10-50% dos casos, as sequelas podem ser definitivas Alterações hematológicas Nefropatia, elastose serpiginosa perfurante
Trientina (alternativa à D-PA; alguns grupos adotam-na como primeira linha).	Quelante Promove balanço negativo de cobre, com menor potência que a DPA	1-2 g/dia divididas em 2 a 4 tomadas distantes das refeições	Seguro na gestação; instável em temperatura ambiente elevada	Deficiência de ferro, alergia, anemia
Sais de zinco	Indução de metalotioneínas intestinal e hepática Proteção tecidual da toxicidade do cobre (↓ Cobre Livre* < 10 μg/dL)	75-300 mg/dia de zinco elementar Sulfato de zinco: 220 mg 3 vezes/dia Acetato de zinco: 170 mg 3 vezes/dia 1 h antes das refeições	Manutenção de tratamento Assintomáticos Doença neurológica grave Seguro na gestação Maior ênfase na dieta pobre em cobre	Sulfato de zinco associado a sintomas dispépticos Anemia sideroblástica HDL

* Obtido pela fórmula cobre livre = cobre sérico (mc%) – 3,15 x ceruloplasmina (mg%).

nais (proteinúria), dermatológicos (elastose serpiginosa perfurante) e da medula óssea (leucopenia e plaquetopenia). Na maioria das vezes, a dose terapêutica e de manutenção é de 1 g ao dia. Deve ser administrada vitamina B6 aos pacientes que usam d-penicilamina.

A trientina, outro quelante que mobiliza cobre do tecido e compete na ligação com albumina, também é eficaz, e vem sendo indicada quando existe intolerância à penicilamina. É medicação com menos efeitos colaterais que a d-penicilamina, mas não é distribuída comercialmente no Brasil. A dose inicial é de 500 mg ao dia e é ajustada semanalmente até atingir 1 g ao dia. Pode ocorrer piora do quadro neurológico com essa medicação, mas em taxas menores do que com a d-penicilamina. Intolerância gastrointestinal pode ser razão de má adesão ao tratamento e anemia sideroblástica responsiva à vitamina B6 também é efeito colateral descrito para a trientina.

Os sais de zinco são uma alternativa terapêutica capaz de manter o balanço de cobre equilibrado, por induzir a síntese de metalotioneína do enterócito, levando ao aumento da eliminação de cobre pelas fezes. Podem ser indicados como droga de manutenção, após a remoção da sobrecarga de cobre com agentes quelantes. A dose é de 50 mg de zinco elemento (170 mg de acetato de zinco ou 220 mg de sulfato de zinco), três vezes ao dia. O principal efeito colateral dos sais de zinco é intolerância gástrica, mais pronunciada com os sais de sulfato. Tanto os agentes quelantes de cobre (d-penicilamina e trientina) quanto os sais de zinco devem ser administrados 1 hora antes ou 2 horas depois da alimentação. Com os sais de zinco não há risco de piora neurológica inicial, mas a melhora clínica é mais lenta do que com os agentes quelantes de cobre.

O tetratiomolibidato de amônio também é opção no tratamento da DW e parece ser útil para pacientes com doença neurológica grave. Estudos recentes têm revelado que o tetratiomolibidato de amônio, em associação com zinco, é superior à trientina na preservação neurológica. Essa medicação não foi ainda liberada para uso terapêutico pela Food and Drugs Adminstration (FDA) dos Estados Unidos.

Os pacientes são também orientados a evitar alimentos ricos em cobre, em particular fígado, cérebro, chocolate, café, nozes, feijão, mariscos e cogumelos. Finalmente, a indicação do transplante hepático ortotópico ocorre quando os pacientes com DW não respondem ao tratamento clínico medicamentoso, ou quando a gravidade da insuficiência hepática instalada não permite tal tentativa[19,22,23].

O acompanhamento clínico do paciente em tratamento é feito observando-se a melhora dos sintomas neurológicos, melhora da bioquímica e da função hepática e o desaparecimento dos aneis de Kayser-Fleischer. A melhora clínica é lenta e isso deve ser considerado durante o tratamento. Formas de insuficiência hepática aguda grave, bem mais comuns em pacientes adolescentes do sexo feminino, têm indicação de transplante hepático, pois não há tempo suficiente para a recuperação com o tratamento medicamentoso. Há queda progressiva dos valores do cobre sérico, que já eram baixos, indicando a eliminação do cobre livre. Os valores do cobre urinário de 24 horas, que inicialmente são muito elevados, vão reduzindo progressivamente e cifras entre 200 a 500 μg/24 horas são consideradas indicadores de bom controle da doença o que é muito difícil de ser feito na prática, pois a dosagem de cobre urinário é feita em poucos laboratórios e a confiabilidade nos resultados fica a desejar. Pacientes que não estão usando a medicação de forma adequada terão valores menores de cuprúria e isso pode induzir a erro de interpretação.

O excesso de eliminação do cobre pode levar à situação clínica oposta de carência do metal, de difícil diagnóstico a não ser que haja sinstomas neurológicos do tipo neuropatia periférica com alterações muito parecidas com as da deficiência de vitamina B12 e também com alterações de enzimas hepáticas decorrentes de esteatose hepática. Portanto, pacientes que estão em tratamento adequado por muitos anos e que apresentam alterações de enzimas hepáticas deve ser considerada essa possibilidade.

A indicação de transplante hepático, além da mencionada anteriormente, é para formas de insuficiência hepática por cirrose descompensada avaliadas pelo Meld e pelo Child. As alterações sequelares neurológicas não são indicações pelo fato de não haver mais excesso de cobre a ser eliminado e, dessa forma, o paciente não se beneficiaria com essa abordagem terapêutica. Assim, a presença de aneis de Kayser-Fleisher e níveis de cuprúria elevados devem ser indicadores para continuação de tratamento medicamento, observando, é claro, os marcadores de insuficiência hepática.

Conclusões

- O diagnóstico da DW deve sempre ser considerado na investigação de hepatopatias sem etiologia conhecida.
- O diagnóstico da DW depende da soma de aspectos clínicos, avaliação oftalmológica, laboratoriais, métodos de imagem, análise histopatológica hepática.
- São fortemente sugestivos do diagnóstico os achados de doença neurológica associada à hepatopatia, níveis de ceruloplasmina extremamente baixos, presença dos anéis corneanos de Kayser-Fleischer visibilizados ao exame com lâmpada de fenda, níveis de cuprúria > 100 mg por 24 horas.
- A ausência dos achados descritos não descarta necessariamente a suspeita de DW.
- Mutações no gene *ATP7B* constituem importante critério diagnóstico; contudo, a aplicabilidade da genotipagem na rotina assistencial depende do reconhecimento dos perfis mais frequentes na população local.
- A partir do diagnóstico de um caso de DW, deve-se buscar por casos adicionais em familiares, sintomáticos ou não.
- Alimentos ricos em cobre devem ser evitados.
- Penicilamina, trientina e sais de zinco são as principais drogas utilizadas no tratamento da DW; as duas

primeiras são quelantes de cobre, a última é indutora das metalotioneínas intestinal e hepática.

- O tratamento clínico costuma ser eficaz se o diagnóstico for estabelecido em tempo hábil; mas o transplante hepático pode ser a medida resolutiva de resgate em situações específicas.

Deficiência de alfa-1-antitripsina

Introdução e definição

DAAT é condição de herança autossômica codominante associada a determinadas variantes alélicas do gene *Pi*. As principais manifestações clínicas são doença hepática neonatal, enfisema pulmonar e cirrose hepática de instalação precoce. Constitui, também, fator de risco para doença neoplásica pulmonar e hepática[33].

Dados epidemiológicos

Durante décadas, acreditou-se que a DAAT fosse doença rara dos caucasoides nórdicos europeus. Grandes estudos populacionais mais recentes têm sugerido tratar-se, na verdade, de doença não tão incomum, mas pouco diagnosticada[34]. Na Europa, o alelo PiZ ocorre mais correntemente em países do norte e do oeste do continente, onde atinge frequências superiores a 0,02, enquanto o alelo PiS predomina na Península Ibérica, com taxa de 0,0564. Nos EUA e na Oceania, o alelo PiS ocorre em frequência da ordem de 0,03 a 0,04, sendo que o PiZ é mais raro. No Japão, a DAAT é ainda mais rara, e associada ao alelo Siiyama. Dados epidemiológicos da América Latina não estão disponíveis[34], todavia, é a menos frequente das três enfermidades aqui discutidas em ambulatórios de pacientes adultos.

Etiologia e fisiopatologia

A alfa-1-antitripsina (AAT), ou alfa-1 inibidora de protease, codificada pelo gene *Pi*, constitui o protótipo da superfamília das inibidoras das serinoproteases ("serpin"). Trata-se de glicoproteína de alto peso molecular, produzida principalmente no fígado e presente na circulação sanguínea em níveis elevados (120 a 220 mg/dL). Sua função mais específica consiste em contrabalançar a atividade da elastase neutrofílica e de outras proteases. Dessa forma, protege os alvéolos pulmonares da agressão da tripsina, cuja ação destrói a matriz do tecido conectivo elástico. Na vigência de processos inflamatórios, tumorais ou infecciosos, seus níveis séricos são mais elevados.

O gene *Pi* é altamente polimórfico, com mais de 100 variantes identificadas, 34 das quais relacionadas a desenvolvimento de forma clínica da doença. O alelo M é considerado normal, já os alelos S e Z são os que mais comumente estão envolvidos nos casos de DAAT. As mutações no gene *Pi* comprometem a estrutura secundária da proteína codificada que, por sua vez, favorece a polimerização da AAT no interior dos hepatócitos. A AAT polimerizada deixa de ser lançada na circulação sanguínea, e sua ausência nos pulmões permite a ação da elastase, que determina enfisema. A agressão ao fígado, ao contrário, decorre do acúmulo da AAT polimerizada no retículo endoplasmático dos hepatócitos, o que causa disfunção celular e autofagia[33].

O risco de desenvolver DAAT é discreto para os heterozigotos PiMZ e PiSZ, mas acentuado nos homozigotos PiZZ (Tabela 5). Entretanto, muitos indivíduos portadores dessas mutações jamais evoluem com perda de função pulmonar ou hepática[33]. Ainda não é possível predizer o curso da evolução da doença de acordo com o genótipo. Na última década, estudo multicêntrico norte-americano tem acompanhado uma coorte de 269 crianças, comparando aqueles com doença hepática leve com portadores de doença grave, isto é, que manifestaram hipertensão portal e ou necessitaram de transplante hepático. Observaram que mais da metade dos portadores de doença leve apresentou pelo menos um surto de icterícia e elevação das aminotransferases que regrediu espontaneamente; estas crianças cresceram e desenvolveram-se normalmente. Já os portadores de doença grave apresentaram tais alterações em mais de três quartos dos casos[35].

Quadro clínico

O espectro de manifestações clínicas é amplo, bem como a faixa etária acometida que abrange de neonatos a idosos. As manifestações hepáticas compreendem icterícia, prurido, hepatomegalia, hipertensão portal, hemorragia digestiva alta ou cirrose hepática, com ou sem carcinoma hepatocelular associado.

A história natural da hepatopatia também é variável. O Quadro 1 ilustra as formas de apresentação da doença hepática na DAAT. Os portadores com genótipo PiZZ iniciam o acúmulo dos grânulos intra-hepatocitários *in utero*. Desses, 80% apresentam icterícia prolongada neona-

Tabela 5. Variações geno e fenotípicas e relação com os níveis séricos da proteína alfa-1-antitripsina (AAT)

Tipo	Alelo ou mutação Pi	Níveis séricos de AAT (mcmol/L)	Fenotipagem Pi
Normal	M	> 20	M1, M2, outros
Deficiente	Z	5-6	MZ
	S	8-11	MS
Nulo	Z	Indetectável	ZZ

Quadro 1. Formas de apresentação da doença hepática relacionada à deficiência de alfa-1-antitripsina

Faixa etária	Manifestações clínicas
Período neonatal (4-8 semanas)	Icterícia obstrutiva prolongada Colestase AST, ALT
Infância precoce	AST, ALT Hepatomegalia assintomática Disfunção hepática
Adolescência	Hepatite crônica ativa Cirrose
Adulto	Cirrose hepática e suas complicações Carcinoma hepatocelular

tal e tornam-se assintomáticos quando completam 1 ano de idade. A DAAT é a principal causa genética de doença hepática neonatal, e é importante causa de indicação de transplante hepático nessa faixa etária. Aproximadamente 15% cursam com icterícia colestática; contudo, muitos indivíduos permanecem assintomáticos, com elevação persistente das aminotransferases. Apenas 10% dos afetados desenvolverão doença clinicamente relevante até a quarta década de vida. Mesmo os portadores de DAAT que manifestam cirrose hepática podem cursar de maneira relativamente estável e indolente, e poucos chegam a necessitar de transplante hepático. Sexo masculino e obesidade são considerados fatores de risco agravantes na evolução da doença hepática, assim como o tabagismo acelera a deterioração da função pulmonar. Por outro lado, quando o homozigoto PiZZ evolui com cirrose hepática, o risco de desenvolver carcinoma hepatocelular é acentuado[33,36].

Recentemente, alguns autores têm proposto que o estado de heterozigoto PiMZ constitua fator de risco para evolução desfavorável da hepatopatia crônica pelo VHC e da esteato-hepatite não alcoólica[37].

Diagnóstico e exames complementares

A dosagem sérica da AAT por nefelometria pode ser indicada para triagem diagnóstica na investigação de alterações hepáticas, após exclusão das etiologias mais comuns. Os valores preditivos positivo e negativo da dosagem da AAT são de 94 e 100%, respectivamente, nos pacientes com genótipo homozigoto PiZZ. Podem ocorrer falso-negativos na vigência de processo inflamatório[38].

O diagnóstico é estabelecido pela fenotipagem da Pi (AAT) sérica, realizada por ele troforese de focalização isoelétrica. A Tabela 6 ilustra os principais fenótipos, as concentrações séricas de AAT correspondentes e os riscos de doença hepática e pulmonar associados[38]. Com a disponibilização de técnicas mais ágeis e de menor custo, a genotipagem *Pi* pode se tornar viável para a prática clínica.

A biópsia hepática é característica, porém não patognomônica, nos casos de DAAT PiZZ. Glóbulos reativos para a coloração PAS, resistentes à diastase no retículo endoplasmático dos hepatócitos, eosinofílicos, circulares, com até 40 μm de diâmetro estão presentes predominantemente em hepatócitos periportais. Também podem ser identificados graus variados de necrose hepatocelular, infiltrado inflamatório, fibrose periportal ou cirrose, agressão ao epitélio biliar, reação autofágica e lesão mitocondrial (Figura 5).

Tabela 6. Fenótipo *Pi*, concentração de alfa-1-antitripsina e manifestações clínicas associadas

Fenótipo *Pi*	Concentração AAT (mg/dL)	Risco de enfisema e de doença hepática
MM	103-200	Similar à população geral
MS	100-180	Similar à população geral
SS	70-105	Similar à população geral
MZ	66-120	Elevação discreta (provável)
SZ	45-80	Elevação discreta
ZZ	10-40	Risco elevado

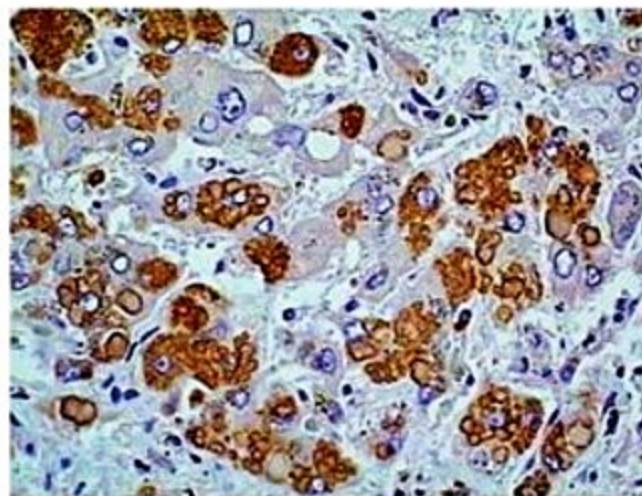
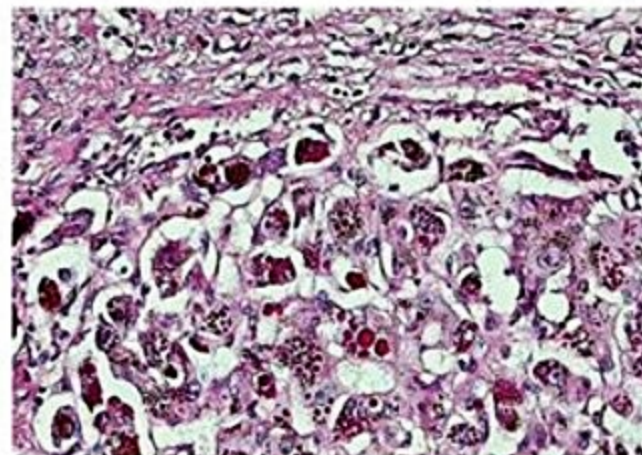



Figura 5. Aspectos histopatológicos da deficiência de alfa-1 antitripsina. **(A)** Glóbulos hialinos intracitoplasmáticos PAS-resistentes (coloração PAS) e **(B)** imunorreativos para AAT localizados predominantemente em hepatócitos perisseptais (reação imuno-histoquímica pelo método HRP - Estreptoavidina-biotina por peroxidase, 400 X). Fotomicrografia gentilmente cedida pelo Serviço de Anatomia Patológica do HCFMUSP do Professor Venâncio Avancini Ferreira Alves.

Tratamento

A AAT purificada do plasma de indivíduos normais pode ser administrada por via intravenosa, na dose semanal de 60 mg/kg de massa corpórea. É comercializada na América do Norte e em alguns países da Europa como Prolastin® (Bayer Biologicals, Connecticut, USA). Existem ainda duas outras marcas: Zemaira® (ZLB Behring, PA) e Aralast™ (Baxter Healthcare, IL). Os estudos têm sugerido que Prolastin seja de fato capaz de produzir incremento da função pulmonar e redução da mortalidade nos portadores de doença respiratória por DAAT.

Os resultados dos dois maiores estudos têm sugerido que a enzima é bem tolerada e segura, de maneira geral[39,40]. Os efeitos adversos têm sido benignos e autolimitados. A reposição da enzima tem mostrado claramente o efeito de elevar o nível sérico e o do fluido epitelial da proteína inibidora da elastase, em níveis protetores. Dessa forma, tem se observado redução da perda funcional pulmonar, bem como a frequência de infecções[41].

Para o futuro, é importante que o tratamento não seja focado somente na proteção pulmonar, mas também na doença hepática secundária à retenção celular da proteína mutante, bem como na paniculite. Ademais, o efeito anti-inflamatório da droga deverá ser estudado quanto à aplicabilidade a favor de doentes imunossuprimidos e outros grupos. O custo-benefício da reposição intravenosa semanal, como é recomendada atualmente, também deverá se tornar mais viável para a população de risco de maneira geral. Em relação à doença hepática é auspiciosa a perspectiva de tratamento da DAAT com drogas que aumente a autofagia da proteína polimerizada no interior do retículo endoplasmático dos hepatócitos, como foi observado experimentalmente ao se usar a carbamazepina[42].

Conclusões

- As principais manifestações da DAAT compreendem: doença hepática neonatal, enfisema pulmonar e cirrose hepática na adolescência ou idade de adulto jovem.
- O enfisema decorre da ausência da AAT nos pulmões, já a doença hepática é secundária ao acúmulo da proteína defeituosa no interior dos hepatócitos.
- O fenótipo PiZZ está associado a formas mais graves da DAAT, enquanto PiMZ e PiMS a formas intermediárias.
- Sexo masculino, obesidade e tabagismo são fatores que contribuem para deterioração da agressão orgânica.
- A administração de AAT purificada ou recombinante é possibilidade terapêutica segura e protetora naqueles indivíduos com risco de desenvolver formas mais graves de enfisema pulmonar.
- A DAAT vem sendo associada a maior risco de desenvolvimento de câncer pulmonar e hepático; o que acentua a importância de se reconhecer o diagnóstico e realizar testes para detecção precoce desses tumores.
- O uso de drogas que aumentam a autofagia da AAT polimerizada no interior do retículo endoplasmático dos hepatócitos pode ser a primeira opção terapêutica para essa enfermidade hepática.

Considerações finais

As doenças apresentadas neste capítulo devem ser consideradas sempre que houver suspeita de alterações hepáticas não justificadas pelas etiologias mais comuns. As queixas desses pacientes muitas vezes são inespecíficas e poderão ser levadas inicialmente aos clínicos gerais, reumatologistas, oftalmologistas, dermatologistas, infectologistas, neurologistas, psiquiatras, ortopedistas ou cirurgiões. Por isso, independentemente do local onde trabalham e da especialidade que exercem, é de grande importância que os médicos apreendam os conceitos aqui apresentados. O diagnóstico adequado dará ao paciente chances significativamente maiores de sobrevida e de qualidade de vida. Mais ainda, no caso das condições de natureza hereditária, permitirá o diagnóstico precoce de familiares em fase assintomática.

Referências bibliográficas

1. Bacon BR, Joseph H. Sheldon and hereditary hemochromatosis: historical highlights. J Lab Clin Med. 1989;113(6):761-2.
2. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nat Genet. 1996;13(4):399-408.
3. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. N Engl J Med. 2004;350(23):2383-97.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on Hemochromatosis. J Hepatol. 2010;53(1):3-22.
5. Adams PC, Reboussin DM, Barton JC McLaren CE, Eckfeldt JH, McLaren GD, et al.; Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study Research Investigators.. Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population. N Engl J Med. 2005;352(17):1769-77.
6. Barbosa KV, de Souza AF, Chebli JM, Proietti FA, Meirelles RS, de Souza JL. Hereditary hemochromatosis: population screening based on phenotype in Brazilian blood donors. J Clin Gastroenterol. 2005;39(5):430-4.
7. Pereira AC, Mota GF, Krieger JE. Hemochromatosis gene variants in three different ethnic populations: effects of admixture for screening programs. Hum Biol. 2001;73(1):145-51.
8. Martinelli AL, Filho R, Cruz S, Franco R, Tavella M, Secaf M, et al. Hereditary hemochromatosis in a Brazilian university hospital in Sao Paulo State (1990-2000). Genet Mol Res. 2005;4(1):31-8.
9. Bittencourt PL, Palacios SA, Couto CA, Cançado EL, Carrilho FJ, Laudanna AA, et al. Analysis of HLA-A antigens and C282Y and H63D mutations of the HFE gene in Brazilian patients with hemochromatosis. Braz J Med Biol Res 2002;35(3):329-35.
10. Bittencourt PL, Marin MLC, Couto CA, Cançado EL, Carrilho FJ, Goldberg AC. Analysis of HFE and non-HFE gene mutations in Brazilian patients with hemochromatosis. Clinics. 2009;64(9):837-41.
11. Pietrangelo, A. Hereditary Hemochromatosis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Gastroenterology. 2010;139(2):393-408.
12. Babitt JL, Lin HY. The Molecular pathogenesis of hemochromatosis. Sem Liver Dis. 2011;31(3):280-92.
13. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis. Biochim Biophys Acta. 2006;1763(7):700-10.
14. Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis. Clin Liv Dis. 2015;19(1):187-98.
15. Crownover BK, Covey CJ. Hereditary hemochromatosis. Am Fam Phys. 2013;87(3):183-90.
16. Yen AW, Fancher TL, Bowlus CL. Revisiting hereditary hemochromatosis: current concepts and progress. Am J Med. 2006;119(5):391-9.
17. Sarigianni M, Liakos A, Vlachaki E, Paschos P, Athanasiadou E, Montori VM, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Liver Iron Overload: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(1):55-63.
18. Leitman SF. Hemochromatosis: the new blood donor. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:645-50.

19. Scheinberg ISI. Wilson's disease. Philadelphia: WB Saunders; 1984.
20. Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. Nat Genet. 1995;9(2):210-7.
21. García-Villarreal L, Daniels S, Shaw SH, Cotton D, Galvin M, Geskes J, et al. High prevalence of the very rare Wilson disease gene mutation Leu708Pro in the Island of Gran Canaria (Canary Islands, Spain): a genetic and clinical study. Hepatology. 2000;32(6):1329-36.
22. Behari M, Pardasani V. Genetics of Wilson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(10):639-44.
23. Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. Hepatology. 2003;37(6):1475-92.
24. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing. Hum Genet. 2006; 120(2):151-9.
25. Deguti MM, Genschel J, Cancado EL, Barbosa ER, Bochow B, Mucenic M, et al. Wilson disease: novel mutations in the ATP7B gene and clinical correlation in Brazilian patients. Hum Mutat. 2004;23(4):398.
26. Bem RS, Raskin S, Muzzillo DA, Deguti MM, Cançado EL, Araújo TF, et al. Wilson's disease in Southern Brazil: genotype-phenotype correlation and description of two novel mutations in ATP7B gene. Arq. Neuropsiquiatr. 2013;71(8):503-7.
27. Machado A, Chien HF, Deguti MM, Cançado E, Azevedo RS, Scaff M, Barbosa ER. Neurological manifestations in Wilson's disease: Report of 119 cases. Mov Disord. 2006;21(12):2192-6.
28. Ferenci P. Wilson's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(8):726-33.
29. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol. 2012;56(3):671-85.
30. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. Hepatology. 2008;47(6):2089-111.
31. Vieira J, Oliveira PV, Juliano Y, Warde KR, Deguti MM, Barbosa ER, et al. Urinary copper excretion before and after oral intake of d-penicillamine in parents of patients with Wilson's disease. Dig Liver Dis. 2012;44(4):323-7.
32. Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. Lancet. 2007;369(9559):397-408.
33. Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. Pediatr Res. 2006;60(2):233-8.
34. de Serres FJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency is not a rare disease but a disease that is rarely diagnosed. Environ Health Perspect. 2003;111(16):1851-4.
35. Teckman JH, Rosenthal P, Abel R, Bass LM, Michail S, Murray KF, et al. Baseline Analysis of a Young Alpha-1-AT Deficiency Liver Disease Cohort Reveals Frequent Portal Hypertension. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Feb 2. [Epub ahead of print]. PMID: 25651489.
36. Bowlus CL, Willner I, Zern MA, Reuben A, Chen P, Holladay B, et al. Factors associated with advanced liver disease in adults with alpha1-antitrypsin deficiency. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(4):390-6.
37. Regev A, Guaqueta C, Molina EG, Conrad A, Mishra V, Brantly ML, et al. Does the heterozygous state of alpha-1 antitrypsin deficiency have a role in chronic liver diseases? Interim results of a large case-control study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43(Suppl 1):S30-5.
38. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment. Clin Liver Dis. 2004;8(4):839-59.
39. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. Eur Respir J. 1998;11(2):428-33.
40. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, O'Neil K, Sandhaus R, Crystal RGet al. Augmentation therapy with alpha1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. Chest. 2003;123(5):1425-34.
41. Chotirmall SH, Al-Alawi M, McEnery T, McElvaney NG. Alpha-1 proteinase inhibitors for the treatment of alpha-1 antitrypsin deficiency: safety, tolerability, and patient outcomes. Ther Clin Risk Manag. 2015 29;11:143-51.
42. Wang Y, Perlmutter DH. Targeting intracellular degradation pathways for treatment of liver disease caused by 1-antitrypsin deficiency. Pediatr Res. 2014;75(1-2):133-9.

Cirrose 28

Paulo Lisboa Bittencourt
Alberto Queiroz Farias
Cláudia Alves Couto

SUMÁRIO

Introdução

Cirrose é caracterizada pela desorganização da arquitetura lobular do fígado, definida histologicamente por fibrose e formação de nódulos regenerativos[1,2]. A cirrose é classificada de acordo com suas características morfológicas e suas manifestações clínicas.

Morfologicamente, a cirrose é classificada em macronodular, quando formada por nódulos com diâmetro maior ou igual a 3 mm; micronodular, quando constituída por nódulos menores que 3 mm; mista, caracterizada pela presença de nódulos de tamanhos variados (Figura 1).

Essa classificação não tem qualquer valor prognóstico, e alguns casos de cirrose de padrão micronodular podem evoluir para padrão macronodular. O padrão micronodular é mais frequentemente visto na etiologia alcoólica, enquanto cirrose macronodular é mais comumente observada nas cirroses secundárias às hepatites virais e à doença de Wilson[1,2]. Cirrose é um termo histopatológico. Recentemente, tem sido recomendada sua substituição por hepatopatia crônica em fase avançada, que pode ser caracterizada tanto pela análise histopatológica do parênquima hepático, quanto por marcadores não invasivos clínicos, laboratoriais e radiológicos de fibrose hepática[3].

A depender da presença de complicações de insuficiência hepática ou de hipertensão portal, a cirrose é classificada como compensada ou descompensada. A cirrose compensada é frequentemente assintomática ou oligossintomática, sendo os sinais e sintomas, quando presentes, geralmente inespecíficos, como fadiga, anorexia e perda de massa muscular. Icterícia e sinais periféricos de doença crônica parenquimatosa do fígado (DCPF), como eritema palmar, telangiectasias, ginecomastia e atrofia testicular, podem também estar presentes. A cirrose é dita descompensada na ocorrência de qualquer complicação secundária à insuficiência hepática ou à hipertensão portal, tais como ascite, hemorragia digestiva varicosa, encefalopatia hepática (EH) e infecções, particularmente, peritonite bacteriana espontânea (PBE), infecção respiratória e urinária[1,2].

A descompensação da cirrose pode levar à disfunção de órgãos e sistemas, incluindo fígado, rins, pulmões, sistema nervoso central, sistema circulatório e coagulação. Essa descompensação pode desencadear insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA), síndrome associada a altas morbidade e mortalidade intra-hospitalar[4].

Dados epidemiológicos

As principais causas de cirrose são as hepatites pelos vírus B e C e a doença alcoólica do fígado, sendo sua prevalência diretamente proporcional à dessas doenças na população geral. A esteatohepatite não alcoólica tem sido cada vez mais frequente nos últimos anos dentre as causas de cirrose. No Brasil, os dados referentes a morbidade e mortalidade da cirrose são escassos. De acordo com os dados do DataSUS[5], entre 2001 e 2010 ocorreram 853.571 hospitalizações por doença hepática no Brasil, com taxa de mortalidade de 3,34%. Essa estimativa é largamente subestimada diante da frequência das hepatites virais no nosso meio e dos dados acerca dos pacientes transplantados ou em lista de transplante de fígado no Brasil. Até março de 2014, 1.411 pacientes aguardavam

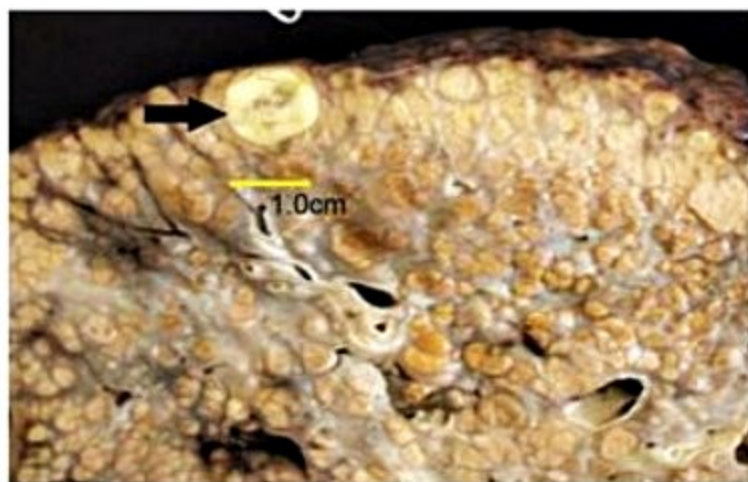



Figura 1. Aspecto macroscópico de cirrose hepática micronodular com nódulo hepático compatível com carcinoma hepatocelular (seta). Imagem gentilmente cedida pelo Dr. Evandro S. Mello da Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

transplante de fígado em território nacional, tendo sido realizados, no ano de 2013, 1.723 transplantes de fígado, a maioria por cirrose[6].

Etiologia e fisiopatologia

O parênquima hepático está organizado em lóbulos circundados por espaços portais formados por estroma conjuntivo frouxo, veia porta terminal, arteríola hepática e canalículo biliar, com centro constituído por veia hepática central[7].

O ácino é a estrutura funcional tridimensional na qual o sangue, com nutrientes provenientes do intestino carregados pela veia porta e suas ramificações, flui a partir das veias porta terminais para os sinusoides hepáticos, formados por traves de hepatócitos sustentadas por um arcabouço de fibras reticulínicas, para as veias hepáticas centrais que coalescem para formar as veias hepáticas[7]. Na cirrose, ocorre colapso dos lóbulos hepáticos por agressão hepatocelular e reparo com formação de septos fibrosos e nódulos regenerativos[1,2]. Vários agentes etiológicos, incluindo células do sistema imune, vírus, álcool, endotoxinas, ferro, cobre e hipóxia, são capazes de induzir lesão hepatocelular e morte celular por apoptose ou necrose. Esses agentes podem provocar lesão hepática por ação direta ou mais frequentemente por ativação de uma série de mediadores intra e extracelulares e ativação e proliferação de células hepáticas, tais como células de Kupffer, células estrelares e endoteliais.

A fibrose ocorre por deposição de matriz extracelular constituída por colágeno, proteoaminoglicanos e glicoproteínas. A principal célula responsável pela síntese de componentes da matriz extracelular no fígado é a célula de Ito. As células de Ito, também conhecidas como células estrelares ou estreladas, localizam-se no espaço perisinusoidal, sendo, em condições basais, sítio de armazenamento de vitamina A. Na presença de lesão hepatocelular, são ativadas em resposta à conseqente produção de citocinas e quimiocinas como fator de crescimento de plaquetas e de endotélio, TGF-beta-1 e fator de necrose tumoral[8-10].

A ativação de células estrelares induz a sua proliferação, o aumento na síntese de componentes da matriz extracelular, particularmente colágeno do tipo I, o aumento na sua contratilidade, a secreção de citocinas e qui miocinas e a perda dos depósitos intracelulares de vitamina A[9].

Lesão hepatocelular persistente ou intermitente, com colapso do arcabouço de fibras reticulínicas associada à fibrose por deposição de matriz extracelular, leva à formação de septos porta-porta e porta-centro, à transformação nodular do parênquima hepático pela presença de nódulos hepáticos incompletos e, na presença de nódulos hepáticos constituídos, à caracterização da cirrose[10].

As causas de cirrose estão descritas no Quadro 1, e as principais indicações de transplante de fígado no Hospital das Clínicas da USP[11] em pacientes com cirrose são apresentadas na Tabela 1.

A cirrose, independentemente dos aspectos peculiares relacionados à sua etiologia, manifesta-se como insuficiência hepática e/ou hipertensão portal associada ou não à disfunção circulatória[1,2,12-15], traduzindo-se clinicamente pelo aparecimento de ascite, edema de membros inferiores, encefalopatia hepática (EH), infecções, hemorragia digestiva varicosa, síndrome hepatopulmonar (SHP) e hipertensão portopulmonar. A fisiopatologia dessas manifestações está resumida na Figura 2. A insuficiência hepática é decorrente da diminuição da massa funcional de

Quadro 1. Principais causas de cirrose
Hepatites virais ■ Vírus da hepatite C ■ Vírus da hepatite B ■ Vírus da hepatite B e hepatite delta
Álcool
Drogas ■ Isoniazida, alfametildopa, vitamina A, metotrexate
Doenças autoimunes do fígado ■ Hepatite autoimune ■ Cirrose biliar primária ■ Colangite esclerosante primária Doenças metabólicas ■ Esteato-hepatite não alcoólica ■ Hemocromatose ■ Doença de Wilson ■ Deficiência de alfa-1-antitripsina ■ Tirosinemia etc. Distúrbios vasculares ■ Insuficiência cardíaca direita ■ Síndrome de Budd-Chiari Doenças hepatobiliares ■ Cirrose biliar secundária ■ Atresia de vias biliares ■ Ductopenia do adulto ■ Colestase intra-hepática familiar progressiva Criptogênica

Tabela 1. Principais agentes etiológicos associados à cirrose no Hospital das Clínicas da FMUSP

Agentes etiológicos	Frequência
Vírus da hepatite C	22%
Vírus da hepatite B	6%
Vírus da hepatite C + álcool	8%
Álcool	8%
Cirrose biliar primária	4%
Colangite esclerosante primária	4%
Hepatite autoimune	6%
Hepatopatia criptogênica	7%
Deficiência de alfa-1-antitripsina	2%
Outros (atresia de vias biliares, doença de Wilson, síndrome de Budd-Chiari, hemocromatose etc.)	31%

Figura 3. Fisiopatologia da hipertensão portal na cirrose.

hepatócitos, com consequente redução da síntese de proteínas plasmáticas e distúrbios no metabolismo de carboidratos e lipídios, do catabolismo e da biotransformação de aminoácidos, hormônios, agentes xenobióticos, e da neutralização e destruição de microrganismos provenientes do intestino pelo sistema venoso portal[1,2].

A hipertensão portal clinicamente relevante é definida hemodinamicamente pelo achado de pressão venosa portal superior a 10 mmHg, sendo secundária ao aumento da resistência intra-hepática do fluxo portal atribuído à cirrose e ao aumento no fluxo sanguíneo portal, decorrente da vasodilatação da circulação esplâncnica característica da cirrose (Figura 3). O aumento da resistência intra-hepática é determinado por alterações estruturais, tais como fibrose, capilarização dos sinusoides e presença de nódulos regenerativos, e por alterações dinâmicas potencialmente reversíveis atribuídas à vasoconstrição sinusoidal secundária à contração das células estreladas em resposta, principalmente à diminuição na produção intra-hepática de óxido nítrico[12,13].

O aumento do fluxo sanguíneo portal é decorrente da vasodilatação esplâncnica atribuída ao desequilíbrio

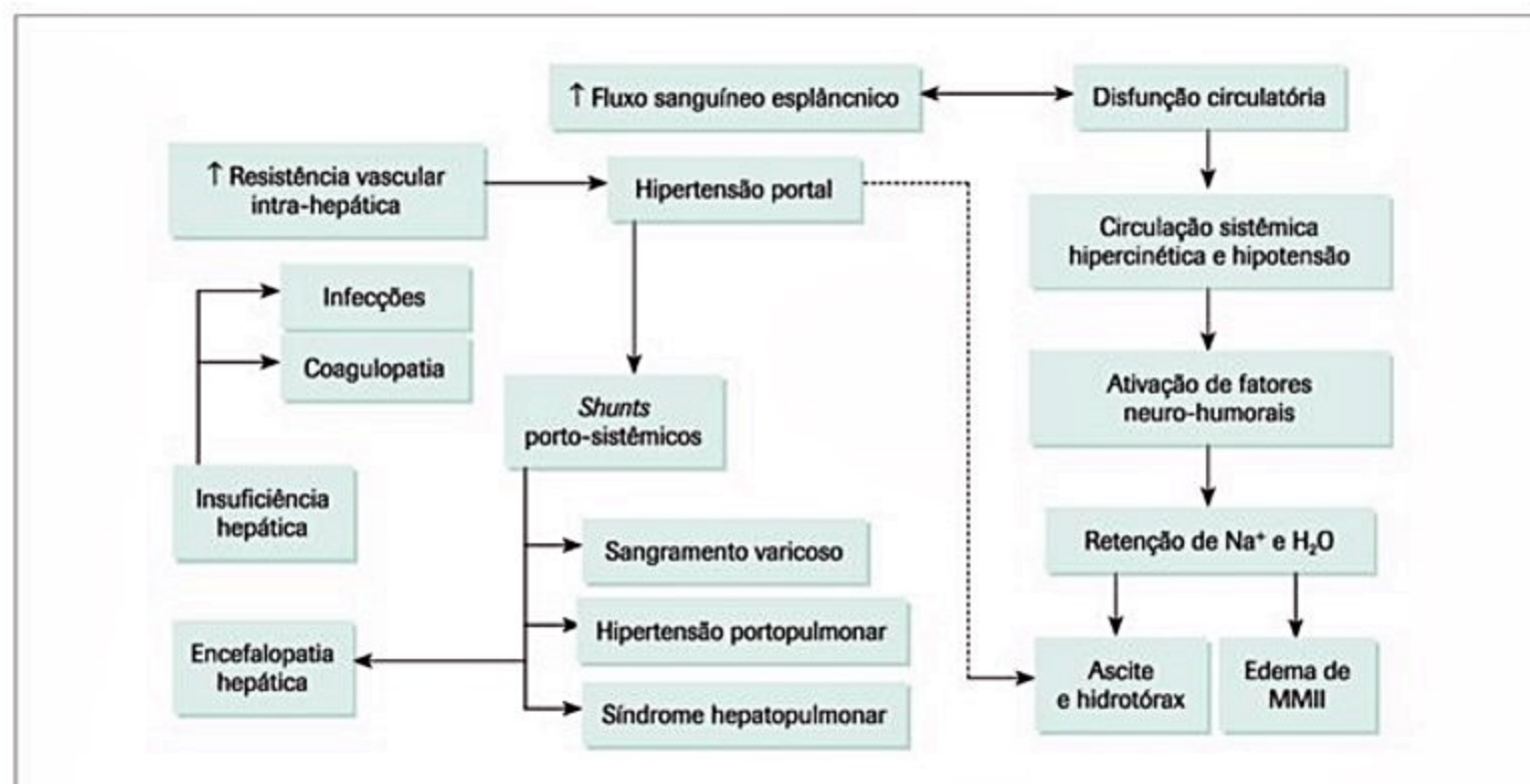



Figura 2. Fisiopatologia das principais manifestações da cirrose.

local entre mediadores vasoconstritores e vasodilatadores, responsável também pela disfunção circulatória progressiva característica do cirrótico.

A disfunção circulatória é caracterizada pelas alterações hemodinâmicas secundárias à vasodilatação esplâncnica e sistêmica observada em pacientes com cirrose e hipertensão portal (Figura 4). O principal mediador da vasodilatação esplâncnica e sistêmica observada em modelos experimentais de cirrose é o óxido nítrico (ON), potente vasodilatador, cuja síntese é elevada em células endoteliais desses territórios vasculares.

Por outro lado, observa-se, na cirrose, redução da síntese desse vasodilatador por células endoteliais sinusoidais, que contribui para o aumento da resistência intra-hepática ao fluxo sanguíneo portal[12,13].

A primeira manifestação da disfunção circulatória é a vasodilatação esplâncnica, que causa a diminuição do volume plasmático efetivo com a ativação de mecanismos compensatórios, como sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e consequente retenção de sódio e água.

Com a progressão da disfunção circulatória, ocorre vasodilatação nas circulações esplâncnica e sistêmica, o que determina diminuição da resistência vascular sistêmica e redução progressiva do volume plasmático efetivo, levando à ativação do SRAA, do sistema nervoso autônomo com liberação de catecolaminas e da secreção não osmótica de hormônio antidiurético. Esses eventos são responsáveis pela circulação hiperdinâmica do cirrótico, caracterizada por aumento do índice cardíaco e redução da resistência vascular sistêmica (Figura 5) e pelas complicações terminais da cirrose, secundárias à falência desses mecanismos compensatórios: hipotensão, uremia por vasoconstrição renal progressiva e hiponatremia dilucional (Figura 5).

A cirrose é denominada compensada na ausência de complicações relacionadas à insuficiência hepática, à hipertensão portal e/ou à disfunção circulatória. A fisiopatologia das principais manifestações clínicas da cirrose está resumida a seguir e no Quadro 2[15-20].

Alterações nutricionais: fadiga, anorexia e perda de massa muscular podem ser manifestações da desnutrição

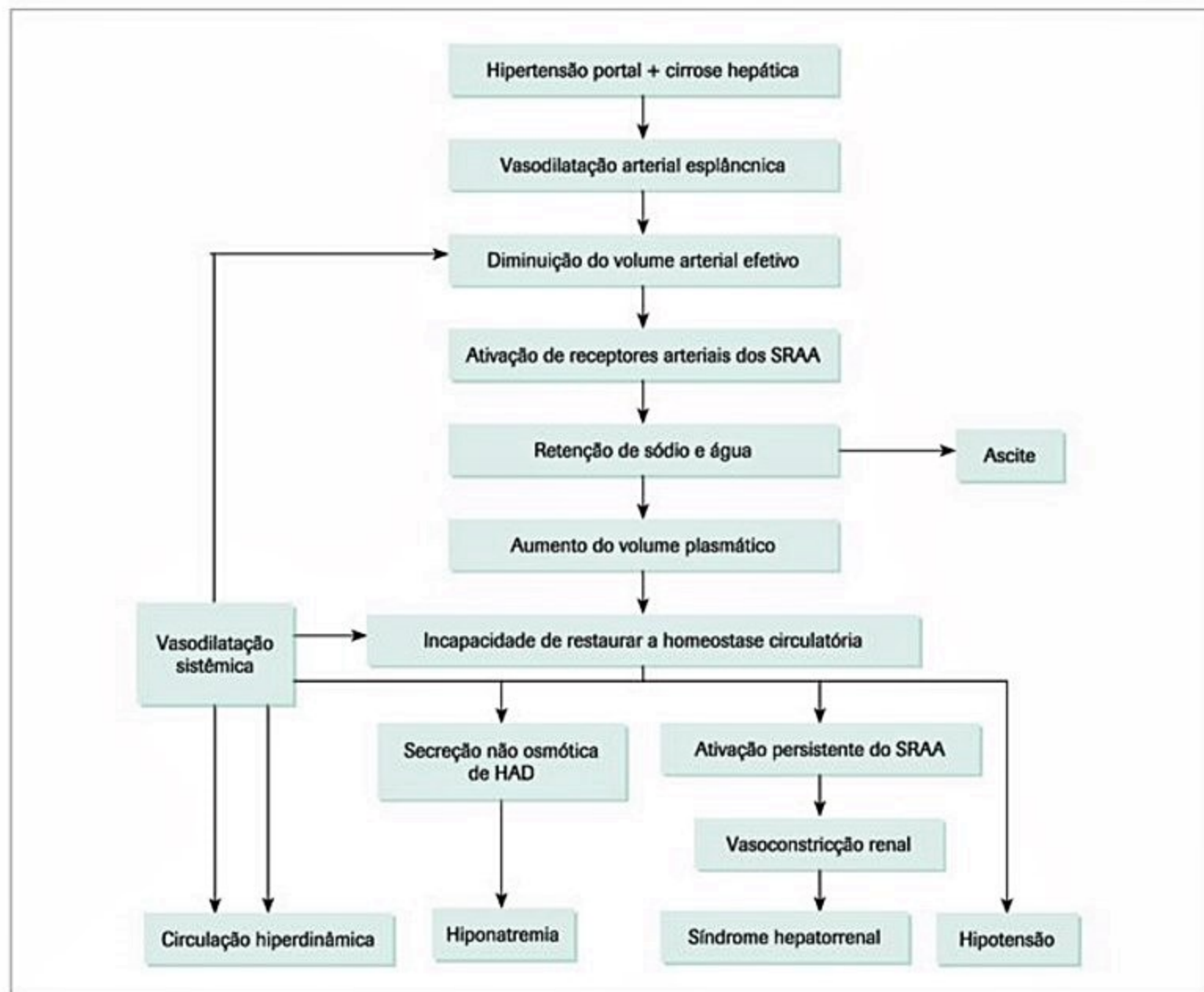



Figura 4. Fisiopatologia da disfunção circulatória na cirrose.
SRAA: sistema renina, angiotensina, aldosterona; HAD: hormônio antidiurético.

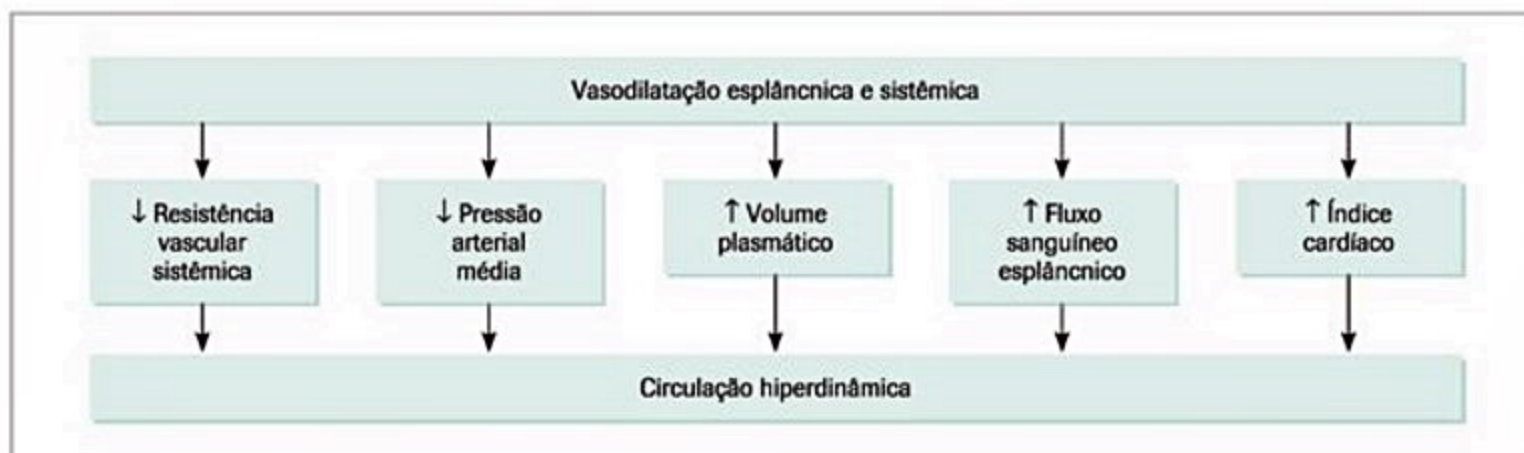



Figura 5. Fisiopatologia da circulação hiperdinâmica na cirrose.

Quadro 2. Fisiopatologia das principais manifestações clínicas da cirrose

Manifestação	Fisiopatologia
Ascite	Sobrecarga de volume por maior retenção de sódio e água e consequente acúmulo de líquido na cavidade peritoneal pelo regime de hipertensão portal e hipertensão linfática secundárias às alterações estruturais hepáticas
Edema de membros inferiores	Sobrecarga de volume por maior retenção de sódio e água
Hidrotórax	Sobrecarga de volume por maior retenção de sódio e água e consequente acúmulo de líquido na cavidade pleural pela presença de fenestrações diafragmáticas e pressão negativa intratorácica
Síndrome hepatorrenal	Manifestação terminal da disfunção circulatória, sendo secundária à isquemia renal por redução acentuada da taxa de filtração glomerular, associada a níveis elevados de angiotensina e hormônio antidiureico. Pode ser desencadeada por perda de autorregulação do fluxo sanguíneo renal por diminuição na produção local de prostaglandinas
Encefalopatia hepática	Síndrome neuropsiquiátrica associada à degeneração de astrócitos pela ação de substâncias nitrogenadas, particularmente amônia, sobre o sistema nervoso central em razão da insuficiência hepatocelular e/ou da presença de circulação colateral (*shunts* porto-sistêmicos)
Hemorragia por varizes esôfago-gástricas	Sangramento secundário à rotura de colaterais portossistêmicos localizados, habitualmente, na transição esôfago-gástrica (varizes esofágicas) e menos frequentemente no estômago, duodeno, intestino delgado, cólon e reto (varizes ectópicas). Ocorre quando a pressão portal (medida pelo gradiente entre a veia hepática livre e ocluída) encontra-se acima de 12 mmHg e na presença de varizes de médio e grosso calibre
Hemorragia por gastropatia hipertensiva	Sangramento habitualmente oculto ou de pequeno volume secundário a alterações no relevo mucoso gástrico associado a dilatações de capilares e vênulas da mucosa gástrica
Síndrome hepatopulmonar	Vasodilatação capilar e pré-capilar e/ou comunicações arteriovenosas
Hipertensão portopulmonar	Hiperplasia e/ou hipertrofia de arteríolas pulmonares
Infecções	Maior susceptibilidade secundária aos distúrbios de imunidade inata e adquirida, em razão da diminuição na síntese de proteínas de função imunológica, da menor destruição de bactérias e produtos bacterianos, provenientes do trato gastrointestinal, pelas células de Kupffer e seu maior acesso à circulação sistêmica por colaterais porto-sistêmicas. Essas alterações são responsáveis por fenômenos de translocação de bactérias do lúmen intestinal para linfonodos regionais e circulação sistêmica e desenvolvimento de infecções como peritonite bacteriana espontânea, infecção do trato respiratório e urinário e bacteremia de sítio desconhecido

proteico-calórica, associada à insuficiência hepatocelular, ou podem ser reflexo da ação de citocinas pró-inflamatórias, desencadeadas pelos mecanismos de agressão hepatocelular. Icterícia e colúria podem ser decorrentes da necrose de células hepáticas, dos defeitos na conjugação da bilirrubina e dos distúrbios na excreção biliar em virtude da desorganização da estrutura hepática.

Alterações endócrinas e cutâneas: os distúrbios no metabolismo de estrógenos são responsáveis pela presença de aranhas vasculares, ginecomastia, perda ou diminuição da libido e impotência. Ocorrem aumento da resistência periférica à insulina e déficit na produção de substratos energéticos por glicogenólise e gliconeogênese, predispondo ao desenvolvimento de *diabetes* e hipoglicemia.

Alterações na coagulação sanguínea: o fígado é o principal local de síntese de todos os fatores de coagulação (com exceção do fator von Willebrand), do plasminogênio e dos inibidores de protease antitrombina III e pro-

teínas C e S. O fígado é também o principal local de degradação de fatores de coagulação ativados. Na cirrose, ocorre redução da síntese de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes e diminuição da depuração de fatores de coagulação ativados. Concomitantemente, observa-se plaquetopenia, secundária na maioria das vezes ao hiperesplenismo, e disfunção plaquetária de origem multifatorial. As alterações mais frequentes de coagulação são os distúrbios de hemostasia secundários à deficiência dos fatores de coagulação, demonstradas em laboratório por alargamento do INR e do tempo de protrombina e por alterações quantitativas e qualitativas das plaquetas. No entanto, também podem ocorrer fenômenos tromboembólicos e coagulação intravascular disseminada. A colestase, que ocorre em algumas causas de cirrose, leva, associadamente, à diminuição dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, passível de correção com a administração parenteral de fitomenadiona[16].

Quadro clínico

As manifestações clínicas da cirrose são variáveis, a depender da causa subjacente da doença crônica parenquimatosa de fígado e da descompensação da doença[1,2]. Pacientes com cirrose compensada podem apresentar quadro assintomático ou oligossintomático, sendo frequentes sintomas inespecíficos, tais como fadiga, astenia e perda de peso.

Na cirrose descompensada, o quadro clínico é dominado por complicações da insuficiência hepática e/ou da hipertensão portal, tais como aumento de volume abdominal, secundário à ascite (Figura 6) ou peritonite bacteriana espontânea; hematêmese, melena ou enterorragia em decorrência da hemorragia por varizes gastroesofágicas (Figura 7) ou por gastropatia hipertensiva; EH; infecções do líquido ascítico, urinária e respiratória; dispneia e ortopneia secundárias à ascitevolumosa; presença de hidrotórax ou síndrome hepatopulmonar e oligúria associada ou não a sinais de uremia por causa da síndrome hepatorrenal.

Figura 6. Paciente com cirrose, ascite tensa e hérnia umbilical. Imagem cedida pelo Prof. Flair José Carrilho. Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

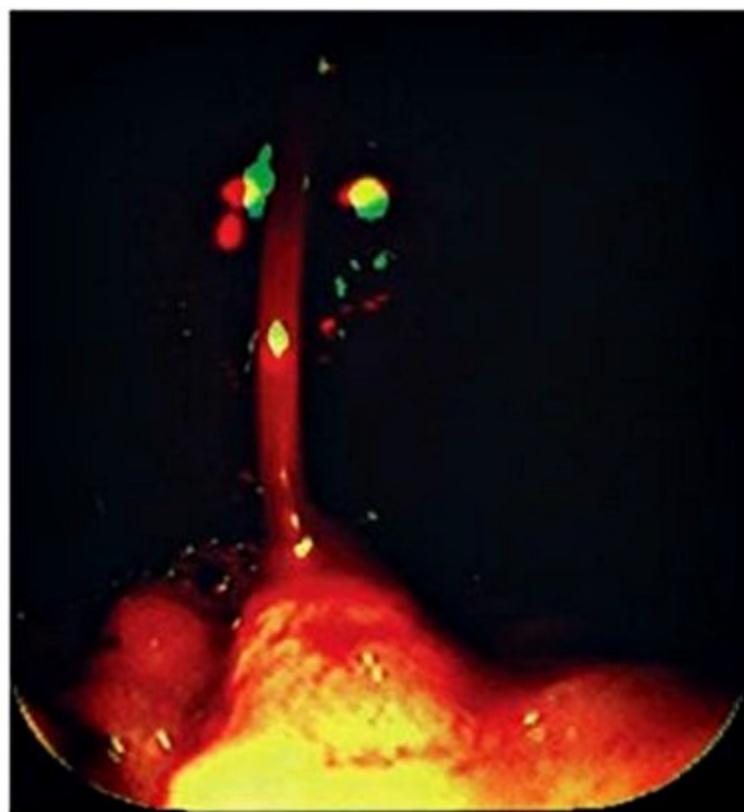



Figura 7. Varizes esofágicas com sangramento ativo em jato. Imagem cedida pelo Prof. Flair José Carrilho. Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

O histórico clínico deve incluir questionamento acerca da ocorrência de sintomas de descompensação da doença, tais como icterícia e colúria; febre; aumento de volume abdominal e edema de membros inferiores; dispneia, ortopneia e platipneia; enterorragia, melena, hematêmese e alterações do nível de consciência associadas à EH.

Visando a rastrear a etiologia da cirrose, deve-se atentar para antecedentes de consumo abusivo de álcool; uso crônico de medicações; antecedentes familiares de cirrose, doenças autoimunes e consanguinidade. Deve ser aventada a possibilidade de exposição parenteral a vírus hepatotrópicos (vírus B e C), o que inclui transfusão de sangue, hemoderivados e transplante de órgãos anterior a 1992; hemodiálise; uso de drogas intravenosas com compartilhamento de seringas e agulhas; emprego de cocaína inalatória; tatuagem e *piercing*. Também devem ser questionados no histórico clínico fatores de risco para transmissão sexual e vertical do vírus da hepatite B, incluindo vida sexual promíscua e passado de doenças sexualmente transmissíveis.

O exame físico pode demonstrar presença de estigmas periféricos de cirrose, como ginecomastia (Figura 8), eritema palmar (Figura 9) e aranhas vasculares (ou telangiectasias), particularmente em áreas expostas ao sol. Podem ainda ser observadas alterações, como perda de massa muscular; sinais de coagulopatia, como equimoses e petéquias; redução volumétrica do fígado à hepatimetria e/ou palpação e sinais de hipertensão portal (esplenomegalia e circulação colateral periumbilical).

Dados de histórico e exame físico auxiliam no diagnóstico etiológico da cirrose (Quadro 3) e no rastreamen-

Figura 8. Ginecomastia em paciente com cirrose. Imagem cedida pelo Prof. Flair José Carrilho. Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

Figura 9. Eritema palmar em paciente com cirrose. Imagem cedida pelo Prof. Flair José Carrilho. Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

Quadro 3. Correlação entre dados de história clínica e exame físico e provável etiologia da cirrose

Causas	Dados de história e exame físico
Vírus da hepatite C	Uso de sangue, hemoderivados e transplante de órgãos antes de 1992; hemodiálise; uso de drogas intravenosas com compartilhamento de seringas e agulhas; emprego de cocaína inalatória, tatuagem e *piercing* Estado de portador de HIV
Vírus da hepatite B	Uso de drogas intravenosas com compartilhamento de seringas e agulhas, uso de cocaína inalatória, tatuagem, *piercing* e vida sexual promíscua Mãe portadora do vírus B
Hepatite autoimune	Presença de outras doenças ou manifestações autoimunes (artrite, tiroidite) no paciente ou em familiares de primeiro grau
Cirrose biliar primária	Idade usualmente superior a 50-60 anos Outras doenças ou manifestações autoimunes (CREST, síndrome sicca) no paciente ou em familiares de primeiro grau Xantomas e xantelasmas Prurido com ou sem icterícia Hiperpigmentação cutânea
Colangite esclerosante primária	Associação com doença inflamatória intestinal Colangite de repetição Prurido com ou sem icterícia, xantomas e xantelasmas
Hemocromatose	Idade usualmente superior a 50 anos História familiar de cirrose e consanguinidade
Doença de Wilson	Idade usualmente inferior a 35 anos História familiar de cirrose e consanguinidade Alterações neurológicas e presença de anel de Kayser Fleischer
Doença alcoólica do fígado	Uso abusivo de álcool superior a 21 unidades* por semana para homens e 14 unidades por semana para mulheres por período usualmente superior a 8 anos Sinais de feminilização
Cirrose de etiologia medicamentosa	Uso crônico de medicamentos associados ao desenvolvimento de cirrose hepática, particularmente oxifenisatina, metildopa, nitrofurantoína, iproniazida, vitamina A e metotrexate
Síndrome de Budd-Chiari	Uso de fitoterápicos contendo alcaloides da pirrozilidina e drogas incluindo contraceptivos orais e azatioprina Presença de síndrome de hipercoagulabilidade (deficiência de proteína C ou S ou de antitrobina III) ou mielodisplásica

* Aproximadamente 12 gramas de álcool que corresponde a uma dose (50 mL) de bebida destilada, um cálice de vinho ou um copo de cerveja.

to de complicações da doença. Certas manifestações clínicas são especificamente associadas a determinadas causas de cirrose. Prurido, xantomas e xantelasmas são mais frequentemente observados nas doenças colestáticas do fígado. Sinais de feminilização, como ginecomastia e atrofia testicular, além de contratura palmar de Dupuytren, são tipicamente associados à cirrose alcoólica. Ocasionalmente, manifestações extra-hepáticas de cirrose podem ser proeminentes em casos de infecção pelos vírus das hepatites B e C, hepatite autoimune, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hemocromatose, doença de Wilson e deficiência de alfa-1-antitripsina (Quadro 4). A cirrose pode acometer outros órgãos, produzindo as síndromes hepatorrenal, hepatopulmonar e portopulmonar, osteoporose, insuficiência adrenal e cardiomiopatia cirrótica.

É importante ressaltar que as complicações da cirrose podem ocorrer simultânea ou consecutivamente. Cerca de 30 a 50% dos pacientes internados com cirrose, complicada por hemorragia digestiva, desenvolvem infecções, particularmente peritonite bacteriana espontânea. EH é outra complicação ocasionalmente observada após episódio hemorrágico, pela maior absorção de substâncias nitrogenadas, secundária à presença de sangue no tubo digestivo, e pela ocorrência frequente de infecções nesses pacientes.

Síndrome hepatorrenal pode também ser desencadeada por hemorragia digestiva com instabilidade hemodinâmica e frequentemente por infecções, particularmente, peritonite bacteriana espontânea, em decorrência da piora da vasodilatação esplâncnica observada na presença de infecção intraperitoneal com consequente produção de citocinas pró-inflamatórias[17,21].

Alguns tipos de descompensação de cirrose, principalmente infecções que evoluem para sepse podem desencadear disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) no paciente hepatopata crítico. Para melhor caracterizar esses pacientes, foi recentemente proposto o termo IHCA[4] para descrever uma síndrome complexa, habitualmente manejada em unidade de terapia intensiva, com prognóstico reservado, proporcional ao número e gravidade das disfunções orgânicas. A Tabela 2 mostra a classificação da IHCA.

Quadro 4. Manifestações extra-hepáticas associadas a determinadas causas de cirrose

Causas de Cirrose	Manifestações extra-hepáticas mais comuns
Vírus da hepatite C	Glomerulonefrite membranoproliferativa Crioglobulinemia mista essencial Líquen plano
Vírus da hepatite B	Glomerulonefrite membranoproliferativa Poliarterite nodosa
Hepatite autoimune	Tireoidite, vitiligo, artrite reumatoide
Cirrose biliar primária	Síndrome Sicca, CREST, tireoidite
Colangite esclerosante primária	Doença inflamatória intestinal, espondilite anquilosante
Hemocromatose	Diabete, miocardiopatia, artrite, hipogonadismo hiperpigmentação cutânea
Doença de Wilson	Alterações neuropsiquiátricas
Deficiência de alfa-1-antitripsina	Enfisema pulmonar

Diagnóstico

Cirrose é um termo anatomopatológico que deve ser empregado quando forem observadas à biópsia hepática as alterações estruturais características da doença. No entanto, como o estudo anatomopatológico do fígado não é factível em boa parte dos pacientes com cirrose por causa das alterações na coagulação sanguínea, o diagnóstico pode ser baseado em parâmetros clínicos e laboratoriais, corroborados por resultados de exames de bioimagem e pela endoscopia digestiva. As expressões doença crônica parenquimatosa de fígado (DCPF) ou hepatopatia crônica em fase avançada devem ser empregadas preferencialmente para designar pacientes com evidências clínicas e laboratoriais de cirrose sem avaliação histológica do fígado[1,2,20].

O diagnóstico clínico da DCPF baseia-se na presença de sinais periféricos de hepatopatia crônica (eritema palmar, telangiectasias e ginecomastia). A presença de sinais e sintomas de descompensação da doença, tais como ascite e EH, é um indicativo de cirrose. Evidências clínicas de hipertensão portal, como esplenomegalia e circulação colateral abdominal em pacientes com DCPF, apontam a presença de cirrose.

Tabela 2. Definição e classificação da insuficiência hepática crônica agudizada (IHCA)[4]

IHCA	Critérios diagnósticos	Prognóstico	
		Mortalidade em um mês	Mortalidade em três meses
Ausente	Sem DO ou uma DO com creatinina < 1,5 mg/dL e sem EH	5%	14%
Grau 1	IR ou qualquer outra DO com creatinina > 1,5 mg/dL e/ou EH grau I ou II	22%	41%
Grau 2	Duas DO	32%	52%
Grau 3	Três DO	77%	79%

DO: disfunção orgânica; EH: encefalopatia hepática; DO: renal, hepática, cerebral, coagulação, circulação, respiratória.

Não existem indicadores clínicos e laboratoriais específicos de cirrose. No entanto, hipoalbuminemia, alargamento do tempo de protrombina e plaquetopenia são sugestivos de cirrose em portador de DCPF. Recentemente, foram identificadas várias associações de biomarcadores relacionados à presença de fibrose hepática ou cirrose, principalmente nos portadores de hepatites virais e esteato-hepatite não alcoólica[23,23]. Estes biomarcadores incluem a contagem de plaquetas, tempo de protombina, níveis de aminotransferases, gamaglutamiltransferase, bilirrubina, colesterol, glicemia, ureia, ácido hialurônico, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina e apolipoproteína A1, .Os principais testes laboratoriais, atualmente disponíveis, que empregam estes biomarcadores são: o Fibrotest®, o Fibrometre® o APRI®, o Hepascore ® e o escore Forns®, que tem alta acurácia para detecção de cirrose, podendo substituir a biópsia hepática para avaliação não invasiva de fibrose em várias causas de cirrose[22,23].

Os métodos de imagem convencionais podem sugerir a presença de cirrose se houver irregularidade no contorno do fígado; a alteração na ecotextura desse órgão e evidências de hipertensão portal por aumento de calibre de veia porta ou por alterações no fluxo portal ao exame de ultrassonografia abdominal (Figura 10).

A sensibilidade e a especificidade da ultrassonografia abdominal para o diagnóstico de cirrose são de, respectivamente, 91 e 94%. A ultrassonografia pode também revelar presença de outras complicações da cirrose, tais como ascite e carcinoma hepatocelular (Figura 11). Alterações de relevo, de atenuação e de sinal também podem ser observadas, respectivamente, na tomografia computadorizada e na ressonância magnética[1,2,24]. Por outro lado, novos métodos de imagem, incluindo a elastografia hepática transitória (Fibroscan®), a elastografia por força de radiação (ARFI) e a elastografia por ressonância nuclear magnética, foram recentemente incorporados como marcadores mecânicos não invasivos de fibrose hepática

Figura 10. Ultrassonografia do abdome superior demonstrando alteração na ecotextura do parênquima e irregularidade no contorno hepático sugestivas de cirrose. Imagem cedida pela Dra. Denise C. P. Vezozzo. Setor de Ultrassonografia da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

com alta sensibilidade e especificidade diagnósticas[23,24]. O Fibroscan é o método mais empregado atualmente no Brasil, podendo substituir a biópsia hepática para avaliação de prognóstico e tratamento das hepatites virais[23].

Superfície nodular é caracteristicamente observada na macroscopia do fígado em caso de cirrose, enquanto o exame microscópico do parênquima hepático mostra estrutura lobular distorcida pela presença de nódulos de parênquima hepático delimitados por traves fibróticas (Figura 12). A análise histopatológica do fígado é geralmente realizada com fragmento de tecido obtido por biópsia hepática.

Em casos de cirrose, particularmente quando a biópsia é realizada por punção aspirativa, pode ocorrer fragmentação do tecido hepático, a qual dificulta a avaliação estrutural e o diagnóstico da doença. O fragmento obti-

Figura 11. Ultrassonografia do abdome superior demonstrando nódulo hipoecogênico sugestivo de carcinoma hepatocelular. Imagem cedida pela Dra. Denise C. P. Vezozzo. Setor de Ultrassonografia da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

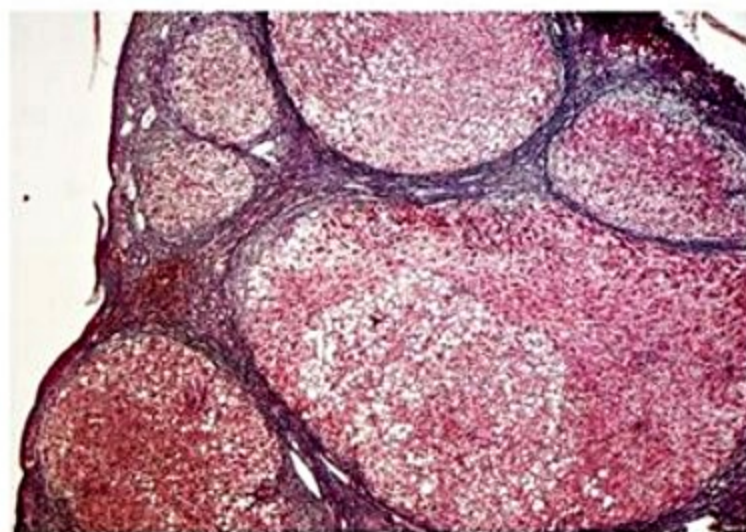



Figura 12. Desorganização arquitetural do parênquima hepático demonstrando nódulos delimitados por traves de fibrose. As gotículas claras correspondem a esteatose (tricrômico de Masson). Imagem cedida pelo Prof. Dr. Venâncio A. F. Alves. Divisão de Anatomia Patológica do HCFMUSP.

do deve idealmente ter ao menos 10 mm e representação de 10 espaços porta. Colorações de rotina devem incluir a hematoxilina eosina, reticulina e Perls. No entanto, colorações especiais para identificação de colágeno, como o tricrômio de Masson, podem ser empregadas[1,2,25].

Nas hepatites crônicas e na cirrose, o exame anatomopatológico possibilita identificar marcadores etiológicos e a análise semiquantitativa das alterações estruturais (fibrose), do infiltrado inflamatório portal/septal e da atividade inflamatória periportal/periseptal e parenquimatosa em quatro estágios (0-4). Pacientes com cirrose apresentam fibrose em estágio 4 ou F4 e graus variáveis de atividade inflamatória a depender da causa subjacente[25].

A avaliação etiológica da causa subjacente da cirrose é relevante para planejamento terapêutico e para fins de prognóstico. Os principais marcadores laboratoriais de diferentes causas de cirrose estão resumidos esquematicamente no Quadro 5.

A biópsia hepática pode contribuir para a definição etiológica, particularmente nos casos em que o diagnóstico não pode ser estabelecido pela investigação laboratorial complementar. Marcadores histológicos e etiológicos são importantes para o diagnóstico diferencial das causas de cirrose e incluem, entre outros: esteatose hepática, lesão biliar e folículos linfoides na hepatite C; hepatócitos com citoplasma em vidro fosco na hepatite B; fibrose perivenular, esteatose e hialino de Mallory na doença alcoólica do fígado; infiltrado inflamatório linfoplasmocitário com formação de rosetas na hepatite autoimune; padrão típico de quebra-cabeças em que septos fibrosos delimitam nódulos incompletos, semelhantes a peças de jogos de encaixe nas cirroses biliares; granulomas na cirrose biliar primária e siderose grau III ou IV na hemocromatose hereditária[25].

O diagnóstico das complicações da cirrose e o seu estadiamento, de acordo com critérios clínicos e laboratoriais de gravidade da doença, são cruciais para o tratamento terapêutico dos portadores de DCPF. Existem duas escalas prognósticas empregadas para o estadiamento das DCPF: a classificação de Child-Pugh (Tabela 3) e o MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*)[26].

A ascite é usualmente diagnosticada com base em critérios clínicos. No entanto, é recomendada punção de líquido ascítico em todo paciente com DCPF e ascite de início recente para mensuração do gradiente soro-ascite de albumina (obtido pela subtração dos valores da albumina sérica e de líquido ascítico) e realização de contagem de leucócitos polimorfonucleares (PMN), visando ao diagnóstico, respectivamente, de ascite associada à hipertensão portal e de PBE. Gradiente soro-ascite maior ou igual a 1,1 g/dL é encontrado em pacientes com ascite de causa hepática (hipertensão portal) ou cardíaca. Concentrações de proteínas totais no líquido ascítico abaixo de 2,5 mg/dL associadas níveis baixos do peptídio natriurético tipo B no sangue ou no líquido ascítico sugerem cirrose como causa da ascite.[27] Contagem de PMN maior ou igual a 250 células/mm³ é diagnóstico de PBE,

Tabela 3. Classificação de Child-Tourcotte-Pugh

	1	2	3
Bilirrubinas mg/dL	< 2,0	2,0-3,0	> 3,0
Albumina g/dL	> 3,5	3,0-3,5	< 3,0
Ascite	Não	Fácil controle	Difícil controle
Encefalopatia	Não	I/II	III/IV
TP (seg > controle)	<4	4-6	> 6

CHILD A – 5 a 6 pontos
CHILD B – 7 a 9 pontos
CHILD C – 10 a 15 pontos

Quadro 5. Marcadores laboratoriais e intervenções terapêuticas na cirrose hepática de acordo com a etiologia subjacente

Causas	Marcadores laboratoriais	Tratamento
Vírus da hepatite C	Anti-HCV RNA viral por PCR genotipagem	Considerar interferon alfa 2a ou 2b peguilado + ribavirina na ausência de descompensação de CH
Vírus da hepatite B	AgHbs, anti-HBc total AgHbe e anti-Hbe DNA viral por PCR	Considerar inteferon ou análogos nucleosídicos
Hepatite autoimune	Autoanticorpos hepáticos	Considerar imunossupressão com prednisona + azatioprina
Cirrose biliar primária	Anticorpos antimitocôndria e antinúcleo	Ácido ursodesoxicólico
Colangite esclerosante primária	Irregularidades, estenoses e dilatações biliares à CPRE pANCA	Considerar ácido ursodeoxicólico, tratamento endoscópico ou cirúrgico da estenose dominante
Hemocromatose	Saturação de transferrina e ferritina Mutações do gene HFE	Flebotomia periódica
Doença de Wilson	Ceruloplasmina, cobre sérico e urinário Anel de Kayser-Fleischer	D-penicilamina ou trientina. Sais de zinco em casos selecionados
Doença alcoólica do fígado	Gamaglutamiltransferase Volume corpuscular médio AST, Gama-GT, IgA	Abstinência

mesmo na ausência de sintomas e independentemente do resultado das culturas.

A peritonite bacteriana espontânea pode-se manifestar por febre, dor abdominal e alterações de ritmo intestinal ou por sinais de EH e disfunção renal. Ocorre em cerca de 10 a 30% dos pacientes internados com ascite, frequentemente no curso de hospitalização por hemorragia digestiva varicosa. Todo paciente hospitalizado com ascite, principalmente aqueles com disfunção renal, EH ou hemorragia digestiva, deve se submeter à punção de líquido ascítico com contagem de PMN e cultura.

Bactérias Gram-negativas (BGN) como a *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumonia*, e cocos Gram-positivos (CGP) *Streptococcus* e *Enterococcus* são os microrganismos mais frequentemente implicados na etiologia da PBE comunitária. Ascite neutrocítica com cultura negativa ocorre com contagem de PMN maior ou igual a 250 células/mm^3 na ausência de crescimento bacteriano e tem curso clínico semelhante à PBE com flora bacteriana isolada. O incremento no isolamento de bactérias multirresistentes em portadores de PBE é um evento a ser considerado, particularmente naqueles em uso prévio de antibioticoprofilaxia com quinolonas e nas infecções nosocomiais ou associadas aos cuidados de saúde.

Bacterascite é o termo empregado para designar a ocorrência de isolamento de bactérias em líquido ascítico com contagem de PMN inferior a 250 células/mm^3. A punção de líquido ascítico subsequente demonstra evolução para PBE em um terço dos casos de bacterascite. Disfunção renal incluindo síndrome hepatorrenal são complicações que ocorrem em cerca de 30% dos pacientes com PBE[27]. A peritonite bacteriana espontânea é abordada de maneira mais detalhada no Capítulo 25, "Doenças hepáticas causadas por bactérias, parasitas e/ou fungos".

A disfunção renal em portadores de cirrose pode ser decorrente de insuficiência renal aguda pré-renal desencadeada por hemorragia digestiva, desidratação ou uso intempestivo de diuréticos; necrose tubular aguda por uso de agentes nefrotóxicos ou choque; doença parenquimatosa renal, infecções e síndrome hepatorrenal (SHR)[15]. A síndrome hepatorrenal é forma de insuficiência renal funcional encontrada em pacientes com cirrose e ascite. Devem-se excluir outras causas de disfunção renal, particularmente insuficiência aguda pré-renal antes de cogitar-se o diagnóstico de síndrome hepatorrenal[15].

Há dois tipos principais: a SHR tipo 1 se caracteriza por rápida perda de função geral, em geral decorrente de quadros de infecção bacteriana; a SHR tipo 2 evolui lentamente com perda da função renal, manifestando-se tipicamente como intolerância aos diuréticos. Os principais critérios para o diagnóstico de SHR estão descritos no Quadro 6.

O diagnóstico de EH é fundamentalmente clínico, sendo baseado na presença de alterações cognitivas e de comportamento que variam conforme o grau de EH (Tabela 4). Raramente, é necessária a realização de exames complementares de bioimagem e eletroencefalograma para diagnóstico diferencial com outros distúrbios do sistema nervoso central[20,28].

Quadro 6. Critérios diagnósticos de síndrome hepatorrenal[40]

Cirrose com ascite
Creatinina sérica > 1,5 mg/dL
Ausência de melhora da função renal após 2 dias da retirada de diuréticos e expansão volêmica com albumina
Ausência de choque
Ausência de tratamento atual ou recente com drogas nefrotóxicas
Ausência de doença do parênquima renal indicado por proteinúria > 500 mg/dia, micro-hematúria (> 50 hemácias/campo) e/ou ultrassonografia renal anormal

Tabela 4. Classificação da encefalopatia hepática de acordo com a gravidade (critérios de West Haven)

Grau I	Confusão leve, euforia, ansiedade ou depressão, dificuldade de atenção, irritabilidade, voz arrastada, inversão do ritmo de sono
Grau II	Acentuação dos sintomas anteriores, sonolência, letargia, comportamento inadequado, confusão mental e *flapping*
Grau III	Confusão pronunciada, desorientação no tempo e espaço, sonolência excessiva e torpor
Grau IV	Coma com ou sem resposta aos estímulos dolorosos

A EH no cirrótico é classificada em:

1. Episódica: definida como delírio agudo ou distúrbio de consciência, acompanhado por alterações cognitivas em pacientes previamente hígidos do ponto de vista neuropsiquiátrico. A EH episódica é subclassificada em:

a. Precipitada, quando associada aos fatores desencadeantes (como sangramento gastrintestinal, infecções, medicamentos, distúrbios hidroeletrolíticos, disfunção renal, hipoxemia e transgressão dietética).

b. Espontânea, na ausência dos fatores citados.

c. Recorrente, quando os episódios de EH (precipitada ou espontânea) repetem-se com frequência superior a pelo menos dois episódios por ano.

2. Persistente: definida pela presença contínua e ininterrupta de sinais e sintomas neuropsiquiátricos, geralmente alterações extrapiramidais, disartria, distúrbios de personalidade, de memória e do ciclo de sono e vigília, sendo graduada em:

a. Leve.

b. Acentuada.

c. Dependente de tratamento, ou seja, compensada apenas com o uso contínuo de medicações e dieta.

3. Mínima: caracterizada por um estágio pré-clínico de EH, em que pacientes com cirrose demonstram déficit em testes neuropsicológicos ou neurofisiológicos, sem alteração do estado mental nem anormalidades neurológicas evidentes.

Recentemente, foi proposto o sistema SONIC para classificar a EH em ausente, encoberta ou manifesta, onde a encefalopatia encoberta passou a englobar a EH mínima e grau I de West Haven[14].

Hemorragia digestiva por hipertensão portal pode ser decorrente de sangramento por varizes esofágicas e ectópi-

cas, gastropatia e colopatia da hipertensão portal[12]. A Figura 13 mostra o aspecto do estômago na gastropatia hipertensiva, e a Figura 14, varizes de esôfago de grosso calibre.

O sangramento varicoso manifesta-se por hemorragia, clinicamente expressa por hematêmese, melena ou enterorragia e frequentemente associada à instabilidade hemodinâmica. A hemorragia digestiva varicosa apresenta mortalidade de cerca de 10%-20% e continuamente precipita outras complicações de DCPF, como EH, infecções, disfunção renal e síndrome hepatorrenal[12,13].

Visando à instituição de medidas profiláticas, é recomendado que todo paciente com DCPF submeta-se à endoscopia digestiva alta para avaliação da presença de varizes de esôfago. Caso sejam identificadas varizes de médio e grosso calibre, é indicada profilaxia primária para redução de risco de sangramento.

Figura 13. Gastropatia hipertensiva em paciente com cirrose. Imagem cedida pelo Prof. Alberto Farias. Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

Figura 14. Varizes de esôfago em paciente com cirrose. Imagem cedida pelo Prof. Alberto Farias. Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP.

Recomenda-se repetição da endoscopia digestiva a cada 2 anos para pacientes classificados como Child-Pugh A e que não apresentam varizes gastroesofágicas, e anualmente para pacientes classificados como Child-Pugh B ou C sem varizes ou com varizes de fino calibre, independentemente da classificação Child-Pugh[29,30].

O carcinoma hepatocelular (CHC) ocorre numa frequência de 3 a 5% ao ano em pacientes com DCPF, particularmente secundário a hepatites B e C, álcool, esteatohepatite não alcoólica e hemocromatose. Em fases avançadas, pode-se manifestar por icterícia progressiva, emagrecimento, dor em hipocôndrio direito e ascite hemorrágica por trombose tumoral de veia porta.

O diagnóstico precoce de CHC é importante para indicação de transplante de fígado, principal terapia de caráter curativo para o CHC relacionado à cirrose. O rastreamento de CHC com ultrassonografia abdominal associado ou não à dosagem de alfafetoproteína a cada seis meses é recomendado para pacientes com DCPF em fase cirrótica.

Na presença de nódulos e/ou elevação de alfafetoproteína, o diagnóstico pode ser comprovado por tomografia computadorizada ou ressonância magnética[31,32].

A síndrome hepatopulmonar ocorre em aproximadamente 11 a 32% dos pacientes com DCPF, a qual tem sido recentemente associada à gravidade da doença hepática e à redução de sobrevida em portadores de DCPF em lista de transplante hepático.

É definida como uma tríade clínica caracterizada por:

1. Doença hepática.
2. Elevação do gradiente alveoloarterial de oxigênio com ou sem hipoxemia.
3. Dilatações vasculares intrapulmonares, detectadas usualmente pelo ecocardiograma contrastado com microbolhas.

Suas principais manifestações são dispneia e platipneia, associada à ortodeoxia e à fadiga, além dos achados clínicos de cianose, hipocratismo digital e aranhas vasculares. No entanto, a maioria dos pacientes acometidos não apresenta sintomas e apenas 5 a 13% deles têm hipoxemia clinicamente evidente[33].

A hipertensão portopulmonar é observada em 5% dos pacientes cirróticos, sendo caracterizada hemodinamicamente pelo achado de pressão média de artéria pulmonar superior a 25 mmHg, com pressão capilar pulmonar usualmente inferior a 15 mmHg. Manifesta-se habitualmente por quadro clínico compatível com *cor pulmonale* e é geralmente rastreada pelo ecocardiograma bidimensional. A hipertensão portopulmonar aumenta a taxa de morbidade e mortalidade em casos de transplante de fígado e pode ser um empecilho para a realização do procedimento a depender dos níveis de pressão da artéria pulmonar e de resistência vascular pulmonar[33].

Tratamento

O tratamento da cirrose será abordado de acordo com a descompensação da doença.

A abordagem terapêutica da cirrose compensada inclui:

1. Orientação quanto ao estilo de vida, tratamento de comorbidades e suporte nutricional.
2. Tratamento da causa subjacente da doença.
3. Tratamento dos sintomas associados.
4. Prevenção de complicações e de descompensação da doença.
5. Suporte nutricional.
6. Avaliação para transplante de fígado[1,2].

Todos os pacientes com cirrose compensada e que apresentem sobrepeso e obesos devem ser orientados a perder peso. Pacientes com cirrose descompensada devem receber orientação nutricional para evitar perda de massa muscular. Deve-se restringir o uso de medicações hepatotóxicas, o consumo de álcool e cigarro. Abstinência alcoólica é obrigatória para pacientes com doença alcoólica de fígado. Fatores precipitantes de EH, incluindo obstipação intestinal e uso de benzodiazepínicos, devem ser evitados. Vacinação para hepatites A e B em pacientes não imunes deve ser considerada.

Algumas causas de cirrose podem ter indicação de tratamento específico, mesmo quando a doença encontra-se em fase avançada, visando a diminuir sua progressão e o risco de descompensação clínica. As principais doenças do fígado na fase cirrótica que merecem consideração de tratamento são as hepatites pelos vírus B e C, hepatite autoimune, hemocromatose hereditária e doença de Wilson. As principais intervenções terapêuticas estão resumidas no Quadro 5.

Entre os sintomas associados à causa subjacente da cirrose, o prurido é uma manifestação frequente e, em muitos casos, incapacitante, levando à acentuada redução da qualidade de vida. Colestiramina, ácido ursodeoxicólico e anti-histamínicos podem ser alternativas terapêuticas iniciais. Se houver refratariedade, pode-se considerar o uso de drogas como naltrexone, sertralina e rifampicina em casos selecionados. O edema de membros inferiores é uma manifestação comum, mesmo na ausência de ascite, e pode requerer restrição de sal e uso de diuréticos[1,2].

Deve-se restringir o uso de medicações hepatotóxicas e o consumo de álcool. Fatores precipitantes de EH, incluindo obstipação intestinal e uso de benzodiazepínicos, devem ser evitados.

Pacientes com varizes de esôfago podem requerer profilaxia primária com betabloqueadores não seletivos (BBNS) ou tratamento endoscópico com ligadura elástica de varizes de esôfago (LEVE) para evitar o primeiro episódio de ruptura[12,13].

Os portadores de cirrose com varizes de fino calibre com sinais vermelhos ou com doença hepática avançada Child-Pugh C tem risco elevado de sangramento e devem ser tratados com BBNS. Portadores de varizes de médio e grosso calibre, independentemente da presença de sinais vermelhos e da classificação de Child-Pugh, devem também ser submetidos à profilaxia primária com BBNS ou LEVE. Nesses pacientes, a escolha do tipo de intervenção deve ser baseada nos recursos e expertise locais, características e preferências do paciente e perfil de efeitos colaterais e contraindicações. O uso de betabloqueadores não seletivos (propranolol e nadolol) reduz o risco de sangramento em 45%. Devem ser empregados em doses crescentes gradativamente até a dose máxima tolerada ou até o desenvolvimento de frequencia cardíaca abaixo de 50-55 bpm e pressão arterial sistólica abaixo de 85 mmHg, não excedendo doses de 320 mg por dia para propranolol e 240 mg por dia para nadolol. Na presença de contraindicações ou efeitos colaterais ao uso de BBNS ou ascite refratária pode-se optar preferencialmente por LEVE[12,13,30].

Deve ser recomendada dieta hipossódica para pacientes com retenção hidrossalina, não sendo necessária para todo o paciente com DCPF. No entanto, o consumo abusivo de sal deve ser evitado. Desnutrição proteico-calórica é frequentemente observada em portadores de DCPF, a qual é agravada por medidas dietéticas inadequadas como dieta hipoproteica prolongada, empregada inadvertidamente para prevenção ou tratamento de EH. A desnutrição é um fator associado à pior sobrevida e deve ser tratada com suporte nutricional adequado para alcançar valor energético total de 30-40 kcal/dia, com aporte proteico diário de 0,8-1,3 g se não houver EH[1,2].

Embora controversa, a profilaxia primária de PBE com antimicrobianos, geralmente norfloxacino (dose de 400 mg/dia) ou trimetropin/sulfametoxazol (dose de 800 mg/160 mg, uma vez ao dia, 5 dias por semana), pode ser justificada no caso de pacientes com maior risco de desenvolver essa complicação infecciosa, incluindo cirróticos com ascite cujo teor de proteína total seja igual ou inferior a 1,5 g/dL e que apresentem: 1) doença avançada expressa por pontuação Child-Pugh igual ou superior a 9 e/ou níveis de bilirrubina sérica igual ou superior a 3 mg/dL ou; 2) creatinina igual ou superior a 1,2 mg/ml; ou 3) sódio igual ou inferior a 130 mEq/L[27]. São também considerados fatores de risco para PBE: classificação de Child-Pugh C, sangramento por varizes esofageanas, historia prévia de PBE, uso de inibidores de bomba de prótons e desnutricão.

A abordagem terapêutica da cirrose descompensada está voltada para o tratamento específico das complicações da doença, sua profilaxia secundária e a avaliação da elegibilidade para o transplante de fígado. O tratamento adequado de ascite, peritonite bacteriana espontânea, EH, hemorragia varicosa e síndrome hepatorrenal é crucial para redução da alta morbidade e mortalidade associada a esses eventos e para prevenção do surgimento consecutivo de complicações associadas a cada descompensação da cirrose. Algumas causas de cirrose merecem consideração de tratamento em centros especializados, mesmo na presença de descompensação, incluindo hepatite pelo vírus B, hepatite autoimune, hemocromatose e doença de Wilson (ver Quadro 5).

Tratamento da ascite

O tratamento inicial indicado é a dieta hipossódica com 2 g de NaCl/dia e o uso de diuréticos. O tratamento diurético é iniciado com doses escalonadas de antagonistas da aldosterona (geralmente espironolactona na dose

de 100-400 mg/dia) associado ou não ao diurético de alça de Henle (geralmente furosemida na dose de 40-160 mg/dia). Os antagonistas da aldosterona atuam no hiperaldosteronismo secundário que ocorre na cirrose, fator fundamental na retenção de sódio.

Por outro lado, esses agentes levam à hiperpotassemia, que pode ser controlada com o uso dos diuréticos de alça. Doses maiores de diuréticos (até 400 mg de espironolactona e 120 mg de furosemida) podem ser empregadas, mas habitualmente associam-se à ocorrência de distúrbios hidroeletrolíticos, à disfunção renal e à EH. Recomenda-se monitorização rotineira dos eletrólitos e da função renal.

Na ausência de edema de membros inferiores, deve-se almejar perda ponderal de até 500 g/dia com o tratamento diurético. Pacientes que apresentem ginecomastia com uso de espironolactona podem se beneficiar da substituição do agente por triantereno ou amilorida. Deve-se monitorizar a função renal e os eletrólitos para detecção precoce dos distúrbios hidroeletrolíticos e disfunção renal. Restrição hídrica não é recomendada, exceto se o sódio sérico for inferior a 125 mEq/L.

Pacientes com ascite tensa podem se beneficiar de paracentese terapêutica com infusão de albumina (8 g de albumina para cada litro retirado), particularmente em retiradas de volumes superiores a 5 litros, no intuito de evitar disfunção renal pós-paracentese. Pacientes com ascite refratária que não respondem às doses máximas de diuréticos (ascite resistente aos diuréticos) ou que apresentam frequentemente complicações associadas ao uso de diuréticos (ascite não tratável com diuréticos) podem se beneficiar de paracenteses esvaziadoras de grande volume e de repetição, com infusão de albumina por veia periférica.

Deve-se avaliar a colocação de *shunt* transjugular intra-hepático portossistêmico (TIPS) em pacientes que não tolerem ou que necessitem de mais que duas a três paracenteses de repetição, particularmente naqueles cirróticos sem EH e/ou insuficiência hepática em fase terminal. Pacientes com ascite devem evitar o uso de anti-inflamatórios não hormonais, que podem interferir com os mecanismos de auto-regulação renal mediados por prostaglandinas e precipitar disfunção renal e síndrome hepatorrenal[27,34].

Agentes antagonistas da vasopressina, como o tolvaptan, podem corrigir a hiponatremia do cirrótico, mas seu uso rotineiro ainda não pode ser recomendado[27].

Tratamento da encefalopatia hepática

Abrange medidas profiláticas e terapêuticas. Deve-se evitar e corrigir, quando presentes, potenciais fatores precipitantes como hipovolemia induzida por diuréticos ou sangramento digestivo; infecções; uso de benzodiazepínicos; constipação intestinal e distúrbios hidroeletrolíticos, particularmente hipocalemia, alcalose metabólica e hiponatremia.

O tratamento de EH envolve a correção dos fatores precipitantes, a orientação dietética e o emprego de medidas farmacológicas. Deve-se reduzir a ingestão proteica para 40 g/dia nas fases iniciais da EH. Porém, após o controle agudo, deve-se aumentar o teor de proteína da dieta, conforme necessidade e aceitação, no sentido de evitar a desnutrição.

Os principais agentes empregados no tratamento da EH são os dissacarídeos não absorvíveis (lactulose ou lactitol), os antibióticos, flumazenil, a L-ornitina-L-aspartato (LOLA) e o sulfato de zinco. Os dissacarídeos não absorvíveis (lactulose ou lactitol) ou os antibióticos (preferencialmente metronidazol ou neomicina) são usados no intuito de diminuir o substrato e a produção de amônia pelas bactérias colônicas.

A lactulose é administrada com dosagem de 30 mL/hora até o paciente apresentar dejeções, sendo posteriormente mantida a mesma dose a cada 6-8 horas. O metronidazol pode ser empregado com dosagem de 400 mg de 12/12 horas nos casos refratários aos dissacarídeos não absorvíveis. O uso de neomicina é desaconselhado pelo potencial de nefrotoxicidade.

A LOLA é um agente que acelera a depuração hepática e muscular de amônia. Pode ser empregada com dosagem intravenosa de 20 mg/dia ou por via oral na apresentação de sachês contendo 3 g do agente para duas a três ingestões por dia. O sulfato de zinco é administrado em dosagem de 200 mg via oral de 8/8 horas. O uso de flumazenil (antagonista do receptor dos benzodiazepínicos) deve ser considerado para pacientes com EH precipitada por benzodiazepínicos[28].

Recomenda-se o tratamento farmacológico inicial da EH episódica com dissacarídeos não absorvíveis. Caso não haja controle dos sintomas em 48 horas, recomenda-se o uso adicional do metronidazol por curto período até desaparecimento dos sintomas agudos de EH. O uso da LOLA pode ser aventado em casos refratários ao esquema inicial.

Pacientes com EH mínima ou persistente devem ser tratados com dissacarídeos não absorvíveis. Sulfato de zinco e LOLA podem ser utilizados, embora estudos clínicos randomizados não tenham sido adequadamente conduzidos. O uso de outros antibióticos não é recomendado em virtude do aparecimento de efeitos colaterais com seu emprego em longo prazo[29].

A rifaximina, antibiótico pouco absorvível ainda não disponível no Brasil, foi avaliada para tratamento da EH mínima, episódica e persistente, tendo sido associada a melhor controle dos sintomas de encefalopatia nesses diferentes contextos clínicos, que se associa maior controle da EH[14,19].

Tratamento da hemorragia digestiva varicosa

Deve-se atentar para o tratamento do episódio de hemorragia digestiva varicosa e para prevenção secundária de recidiva hemorrágica[12,13].

O tratamento do sangramento varicoso agudo envolve:

- Ressuscitação volêmica.
- Antibioticoterapia profilática.

- Uso de agentes vasoconstritores esplâncnicos (terlipressina, somatostatina ou octreotide).
- Hemostasia endoscópica de varizes com escleroterapia, LEVE ou cianoacrilato.
- Emprego precoce do TIPS.

Deve ser evitada a ressuscitação volêmica agressiva em razão do risco de recidiva de sangramento associado à expansão volêmica exacerbada, sendo suficiente manter a hemoglobina entre 7-9 g/dL(exceto se houver sangramento ativo ou histórico de doença isquêmica coronariana). O uso de antibioticoprofilaxia reduz a incidência de infecções e é conduta obrigatória. Recomenda-se uso de norfloxacino 400 mg de 12 em 12 horas, ou nos casos de cirrose avançada Child-Pugh C ceftriaxone intravenosa 1 g/dia por período de 7 dias[12,13,29].

Agentes vasoconstritores esplâncnicos, como terlipressina, somatostatina e octreotide, podem diminuir direta ou indiretamente a pressão portal, sendo indicadas para controle e prevenção de sangramentos. Podem ser usados isoladamente (terlipressina ou somatostatina) ou de preferência associados à hemostasia endoscópica (terlipressina, somatostatina e octreotide). Quando empregados em associação com hemostasia endoscópica, todos são eficazes para controle e prevenção de sangramentos. Devem ser utilizados, preferencialmente, antes da realização do procedimento endoscópico, sendo mantidos até pelo menos 48 horas após o controle do sangramento ou por período estendido de até 5 dias para prevenção de recidiva hemorrágica.

Embora o controle adequado do sangramento varicoso possa ser obtido com o uso de terlipressina ou somatostatina, ou com o emprego de octreotide associado a hemostasia endoscópica, foi observada redução significante de mortalidade apenas com uso de terlipressina quando comparado a grupo placebo.

Entre os métodos de hemostasia endoscópica, a LEVE é preferível à escleroterapia, por causa da menor ocorrência de efeitos adversos, particularmente úlceras pós-esclerose. O cianoacrilato é usualmente recomendado para varizes de fundo gástrico.

Recentemente, foi demonstrado melhora significante no controle do sangramento com impacto em sobrevida no emprego de TIPS, associado ao tratamento farmacológico e endoscópico nas primeiras 72 horas da hemorragia varicosa naqueles pacientes sob maior risco de falência terapêutica: pontuação Child-Pugh B com sangramento ativo ao exame endoscópico e Child C com pontuação igual ou menor a 13.

Na presença de instabilidade hemodinâmica não controlada com medidas de ressuscitação e na ausência de controle endoscópico, a colocação temporária de balão de Sengstaken-Blakemore pode ser necessária, devendo, idealmente, ter seu uso restrito a período de no máximo 24 horas.

Pacientes com falência de controle endoscópico, particularmente aqueles com sangramento recorrente, são candidatos preferenciais para colocação de TIPS ou cirurgia de descompressão portal, na impossibilidade de realização imediata de transplante de fígado[29,30].

Tratamento da peritonite bacteriana espontânea

A antibioticoterapia deve ser direcionada de acordo com os dados epidemiológicos relacionados aos perfis de susceptibilidade bacteriana conhecidos. Para infecções comunitárias, recomenda-se o emprego de cefalosporina de terceira geração por 7-10 dias, em todo paciente com suspeita de PBE (contagem de PMNN ≥ 250 células/mm^3) independentemente do resultado das culturas. Para infecções nosocomiais ou associadas aos cuidados de saúde, deve-se atentar para a possibilidade de flora multirresistente, dando-se preferência para uso de antibióticos carbapenêmicos, a depender dos perfis locais de resistência bacteriana.

O uso de ofloxacina oral pode ser recomendado para pacientes selecionados. Aqueles com cultura negativa (ascite neutrocítica com cultura negativa) devem ser tratados de acordo com o esquema exposto anteriormente, enquanto pacientes com isolamento bacteriano em cultura de líquido ascítico devem ter seu esquema antibiótico ajustado conforme antibiograma.

Bacterascite deve ser tratada apenas se confirmada consecutivamente em nova paracentese. Para a prevenção de disfunção renal, particularmente síndrome hepatorrenal, é recomendada a infusão de albumina 1,5 g/kg e 1 g/kg/dia, respectivamente, nas primeiras seis horas e no terceiro dia de tratamento da PBE[27].

Paracentese com contagem de leucócitos realizada 48 horas após instituição de tratamento deve ser empregada para controle terapêutico. Redução superior ou igual a 25% no número de PMNN é indicativa de sucesso terapêutico. Após episódio de PBE recomenda-se instituir profilaxia secundária com norfloxacina 400 mg/dia mantida por tempo indeterminado[27]. A peritonite bacteriana espontânea é abordada com mais detalhes no Capítulo 25, "Doenças hepáticas causadas por bactérias, parasitas e/ou fungos".

Tratamento da síndrome hepatorrenal

O diagnóstico de SHR, particularmente SHR tipo 1, é um reconhecido fator de prognóstico adverso, na ausência de tratamento específico. O uso de vasoconstritores esplâncnicos (terlipressina e noradrenalina), associado a altas doses de albumina, vem sendo relacionado à reversão de SHR tipo 1 em cerca de 40 a 50% dos casos, sem recidiva de disfunção renal após a interrupção do uso desses agentes. Embora existam ainda poucas evidências na literatura médica, seu uso vem sendo recomendado para o tratamento da SHR tipo I em pacientes em lista de transplante de fígado[27,35,36].

O transplante de fígado deve ser considerado para todo paciente com cirrose descompensada, particularmente naqueles com pontuação igual ou maior a 7 pela classificação de Child-Pugh[26]. Maior benefício com ganho de sobrevida é observado quando o transplante é realizado em pacientes cirróticos com pontuação MELD superior a 15. Os aspectos clínicos do procedimento são abordados em capítulo específico.

Prognóstico

O estadiamento de Child-Pugh correlaciona-se com o prognóstico e as taxas de sobrevida de pacientes com cirrose. As classes A, B e C representam uma redução na função hepática de aproximadamente 30, 50 e 90%, respectivamente. A sobrevida em 5 anos situa-se em torno de 95, 75 e 55% para os estádios A, B e C, respectivamente[37,38]. A classificação MELD tem melhor correlação prognóstica quando comparada com a Child-Pugh, sendo atualmente empregada para alocação e distribuição de órgãos para transplante de fígado no Brasil. A presença e o tipo de descompensação de cirrose também influencia o prognóstico da doença. Na estratificação da cirrose em cinco estádios, na qual estádio 1 corresponde a cirrose compensada sem varizes de esôfago; estádio 2 a cirrose compensada com varizes de esôfago; estádio 3 a sangramento varicoso sem outras complicações; estádio 4 a qualquer outra descompensação com exceção de sangramento varicoso; e estádio 5 ocorrência de mais de uma descompensação, observou-se mortalidade em 5 anos nos estádios 1 a 5 de, respectivamente, 1,5, 10, 20, 30 e 88%[39].

Por outro lado, a ocorrência de IHCA se associa a um prognóstico ainda mais sombrio com sobrevida inferior a 50% em 90 dias nos estádios mais avançados da síndrome[4].

Considerações finais

A cirrose é definida como alteração na estrutura lobular do fígado caracterizada histologicamente por fibrose e formação de nódulos regenerativos.

As principais causas de cirrose no Brasil são a doença alcoólica do fígado e as hepatites por vírus B e C.

A cirrose pode ser assintomática na fase inicial e apresentar-se clinicamente pelo aparecimento de ascite, edema de membros inferiores, EH, infecções e hemorragia digestiva por rotura de varizes de esôfago.

A sobrevida média após o diagnóstico de cirrose é estimada em 95% em um ano, 90% em dois anos e 60% em 10 anos. A mortalidade após o surgimento de complicações varia entre 30 e 50% em 1 ano dependendo da causa de descompensação da doença.

A prevenção e o tratamento adequado das complicações da cirrose são cruciais para redução da alta morbidade e mortalidade associada à sua descompensação. O transplante de fígado é uma alternativa terapêutica que deve ser aventada para todo paciente com cirrose, particularmente aqueles que apresentam descompensação clínica.

Referências bibliográficas

1. Parise ER. Matriz extracelular – fibrogênese. In: Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.41-9.
2. Strauss E, Sá Ribeiro MFG. Cirrose hepática. In: Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.591-601.
3. Hytiroglou P, Snover DC, Alves V, Balabaud C, Bhathal PS, Bioulac-Sage P, et al. Beyond "cirrhosis": a proposal from the International Liver Pathology Study Group. Am J Clin Pathol. 2012;137:5-9.
4. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordeoba J. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. Gastroenterology. 2013;144:1426-37.
5. Nader LA, de Mattos AA, Bastos GA. Burden of liver disease in Brazil. Liver Int. 2014;6:844-9.
6. Brasil. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Disponível em: http://www.abto.com.br.
7. Alves VAF, Chapchap P, Menezes Y. Anatomia, embriologia e histologia. In: Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.5-18.
8. Brenner DA, Waterboer T, Choi SK, Lindquist JN, Stefanovic B, Burchardt E, et al. New aspects of hepatic fibrosis. Journal of Hepatology. 2000;32:32-8.
9. Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. In: Arroyo V, Forns X, García-Pagán JC, Rodés J. Progress in the treatment of liver diseases. Ars Medica; 2003. p.173-8.
10. Kaplowitz N. Mechanisms of liver cell injury. J Hepatol. 2000;32:39-47.
11. Farias AQ, Bittencourt PL, Degutti MM, Cançado AQ. Análise dos vários tipos de indicação do transplante hepático. In. Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.1121-50.
12. Bittencourt PL, Farias AQ, Strauss E, Mattos AA; Pannel of the 1st Brazilian Consensus of Variceal Bleeding, Brazilian Society of Hepatology. Variceal bleeding: consensus meeting report from the Brazilian Society of Hepatology. Arq Gastroenterol. 2010;47(2):202-16.
13. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J Hepatol. 2010;53:762-8.
14. Bittencourt PL, Strauss E, Terra C, Alvares-da-Silva MR, Membros do Painel de Experts da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Encefalopatia hepática: relatório da 1a reunião monotemática da Sociedade Brasileira de Hepatologia. GED. 2011;30:10-34.
15. Leithead JA, Hayes PC, Ferguson JW. Review article: advances in the management of patients with cirrhosis and portal hypertension-related renal dysfunction. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39:699-711.
16. Lisman T, de Groot PG. Treatment of hemostatic disorders in patients with liver diseases. In: Arroyo V, Forns X, García-Pagán JC, Rodés J. Progress in the treatment of liver diseases. Ars Medica. 2003;69-80.
17. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. J Hepatol. 2012;56:S1-12.
18. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnab B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. J Hepatol. 2014;60:1310-24.
19. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. Gut. 2008;57:1156-65.
20. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology. 2002;35:716-21.
21. Lebrec D. Role of increased splanchnic blood flow in portal hypertension in men. Complications of cirrhosis: Pathogenesis, consequences and therapy. AASLD Postgraduate Course; 2001. p.39-45.
22. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre hepatite C crônica – 2014. http://sbhepatologia.org.br/pdf/consenso-sobre-hepatite-cronica.pdf.
23. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). J Hepatol. 2010;53:1013-21.
24. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: Part I. Diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 2006;74:756-62.
25. Gayotto LCC. Biópsia hepática. In: Gayotto LCC, Alves VAF. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.151-64.
26. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. Hepatology. 2005;41:1407-32.
27. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees). The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl. 2002;8:851-8.
28. Marrero JA, Pelletier S. Hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis. 2006;10:339-51.
29. Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(Suppl. 1):23-31.
30. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med. 2013;368:11-21.
31. Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, da Costa Seguro LF, de Campos Mazo DF, Bacal F, et al. Serum B-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: a diagnostic accuracy study. Hepatology. 2014;59:1043-51.
32. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med. 2010;362(25):2370-9.
33. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Disponível em: www.aasld.org.

34. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve PH, Fallon MB. Highlights of the ERS task force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). J Hepatol. 2005;42:924-7.
35. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. Hepatology. 2005;41:386-400.
36. Gluud LL, Christensen K, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. Hepatology. 2010;51:576-84.
37. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. Am J Transplant. 2009;9:970-81.
38. Carrilho F, Farias AQ. Natural history of cirrhosis. In: Vicente Arroyo, org. Cirrhosis. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2006. Sl:19-36.
39. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39:1180-93.
40. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut. 2007;56:1310-8.

29 Tumores do Esôfago

Cláudio Lyoiti Hashimoto
Alessandra Rita Asayama Lopes Rossini
Leandro Ferreira Ottoni
Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho

SUMÁRIO

Tumores benignos

A maioria dos pacientes com tumores benignos do esôfago é assintomática, entretanto, pode cursar com disfagia, dor retroesternal, pirose, tosse, odinofagia, perda de peso e hemorragia digestiva. Habitualmente, a detecção dessas lesões é um achado casual de exame endoscópico ou radiológico contrastado, durante a investigação de um sintoma não causado diretamente pelo tumor benigno.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica esses tumores conforme a histogênese em epiteliais, submucosos (mesenquimais) e pseudotumorais (Quadro 1)[1]. A neoplasia benigna mais comum é o leiomioma, que representa 70% dos tumores benignos do esôfago, geralmente acometendo o terço inferior do órgão. A neoplasia do tipo epitelial é rara, e a mais frequente é o papiloma escamoso[1].

O tratamento de eleição das lesões benignas é a enucleação submucosa, a qual pode ser realizada endoscopicamente. Em tumores maiores, a ressecção cirúrgica pode ser necessária.

Tumores epiteliais

Papiloma de células escamosas

- Epidemiologia: é o tumor epitelial mais frequente, ocorrendo em 0,01 a 0,04% dos indivíduos entre a quinta e sétima décadas de vida na proporção de dois homens para uma mulher[2].
- Quadro clínico/etiologia: assintomático e pode estar associado à doença do refluxo gastroesofágico, alcoolismo, tabagismo, acantose *nigricans* e tilose.
- Diagnóstico: ao exame endoscópico, apresenta-se como lesão única (mais frequente) elevada, séssil, de 3 a 5 mm de diâmetro, com superfície granular e esbranquiçada que acomete, principalmente, o terço médio ou inferior do esôfago (Figura 1). Os principais diagnósticos diferenciais são carcinoma verrucoso, hiperplasia de cé-

Quadro 1. Classificação dos tumores benignos de esôfago

Tumores epiteliais	Lesões pseudotumorais	Tumores submucosos ou subepiteliais
Papiloma de células escamosas	Pólipos fibrovasculares	Leiomioma
	Cistos	Lipoma
Papiloma viral	Pólipo inflamatório	Tumor de células granulares
Adenoma	Pólipo fibroso inflamatório	Tumores vasculares
	Acantose glicogênica	Tumores neurogênicos
	Leiomiomatose difusa	Cisto de duplicação
	Heterotopias (melanoblástica, de glândulas sebáceas, de glândulas pancreáticas, de nódulo tireoidiano)	

Fonte: OMS, 2010[1]

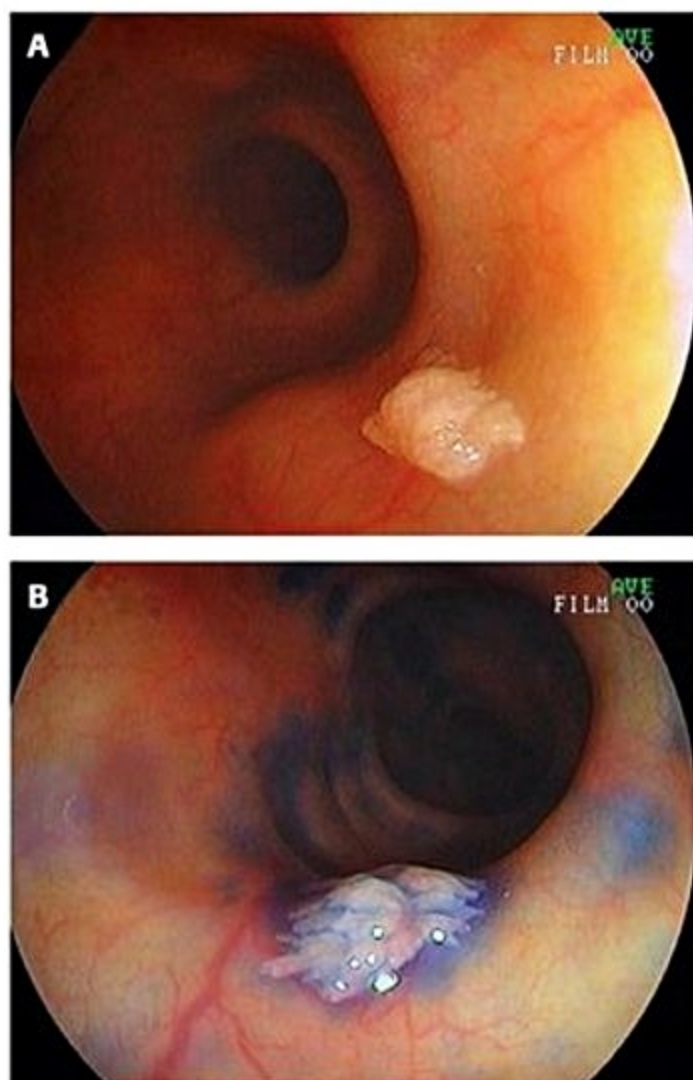



Figura 1. Papiloma de células escamosas de 5 mm de diâmetro em esôfago médio, endoscopia convencional e cromoscopia com solução de índigo carmim (C. L. Hashimoto, H. Santa Cruz, São Paulo).

lulas escamosas e acantose. Para a confirmação do diagnóstico é necessária a realização de biópsias ou ressecção da lesão (Figura 1).

- Tratamento: ressecção endoscópica de lesão.

Papiloma viral

- Epidemiologia: são lesões raras e estão relacionadas à infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV).
- Quadro clínico/etiologia: assintomático na grande maioria dos casos.
- Diagnóstico: o exame endoscópico característico de múltiplas lesões polipoides sésseis, medindo cerca de 3 mm de diâmetro, com superfície granular e esbranquiçada localizada, principalmente, em terço proximal do esôfago. Há relatos de associação do papiloma viral com carcinoma epidermoide[3].
- Tratamento: ressecção endoscópica ou ablação térmica das lesões[3].

Adenoma

- Epidemiologia: são lesões raras e estão frequentemente associadas à doença do refluxo gastroesofágico crônica e esôfago de Barrett.
- Quadro clínico: estão relacionados à doença do refluxo gastroesofágico, não ocasionados por sintomas específicos.
- Diagnóstico: está associado à metaplasia intestinal do esôfago de Barrett, pois sua origem é no epitélio glandular. Macroscopicamente, observa-se lesão polipoide séssil ou plano-elevada com mucosa de superfície avermelhada, reticulada.
- Tratamento: ressecção endoscópica pode confirmar o diagnóstico e tratar a lesão, se as margens estiverem livres de lesão[3].

Lesões pseudotumorais

Pólipos fibrovasculares

- Epidemiologia/etiologia: são lesões constituídas por tecido conjuntivo fibroso ou fibroadiposo e vasos sanguíneos, recobertas por epitélio escamoso. Têm origem a partir da camada mucosa ou submucosa e são mais frequentes na região do esôfago cervical (80% dos casos)[4].
- Quadro clínico: podem provocar sintoma de disfagia (70% dos casos), dor retroesternal (25%), soluço, tosse, estridor inspiratório, dispneia e, caso ocorra regurgitação para orofaringe, obstrução laríngea.
- Diagnóstico: o aspecto macroscópico é de lesões polipoides pediculadas medindo em torno de 7 cm de diâmetro. O diagnóstico é sugerido pelo exame endoscópico (Figura 2). O exame radiológico contrastado demonstra falha de enchimento intraluminal, móvel e sem irregularidade na superfície.
- Tratamento: ressecção cirúrgica ou endoscópica da lesão.

Cisto

- Epidemiologia: constitui o segundo tumor benigno mais frequente do esôfago.
- Quadro clínico: geralmente são assintomáticos, sendo achados incidentais de exames de imagem (radiografia simples contrastada, endoscopia digestiva e ultrassonografia endoscópica)[4], entretanto, a evolução pode variar conforme o tipo de cisto.

– Congênitos: são malformações císticas com aspecto de massas intramurais ovaladas de tamanhos variados, assintomáticas. Podem, contudo, cursar com disfagia, dor retroesternal e sintomas respiratórios.

– De retenção: são dilatações císticas das glândulas esofágicas resultantes da obstrução do fluxo glandular, acometendo o terço superior do esôfago; em geral único e de tamanho variado. Quando são múltiplos, recebem a denominação de esofagite cística e estão associados à doença do refluxo gastroesofágico. Geralmente são assintomáticos.

– Neuroentéricos: ocorrem no mediastino posterior, podem estar aderidos ao esôfago, à pleura ou ao pericárdio. Frequentemente, estão associados a anormalidades da coluna vertebral.

- Tratamento: ressecção cirúrgica em casos de sintomas obstrutivos.

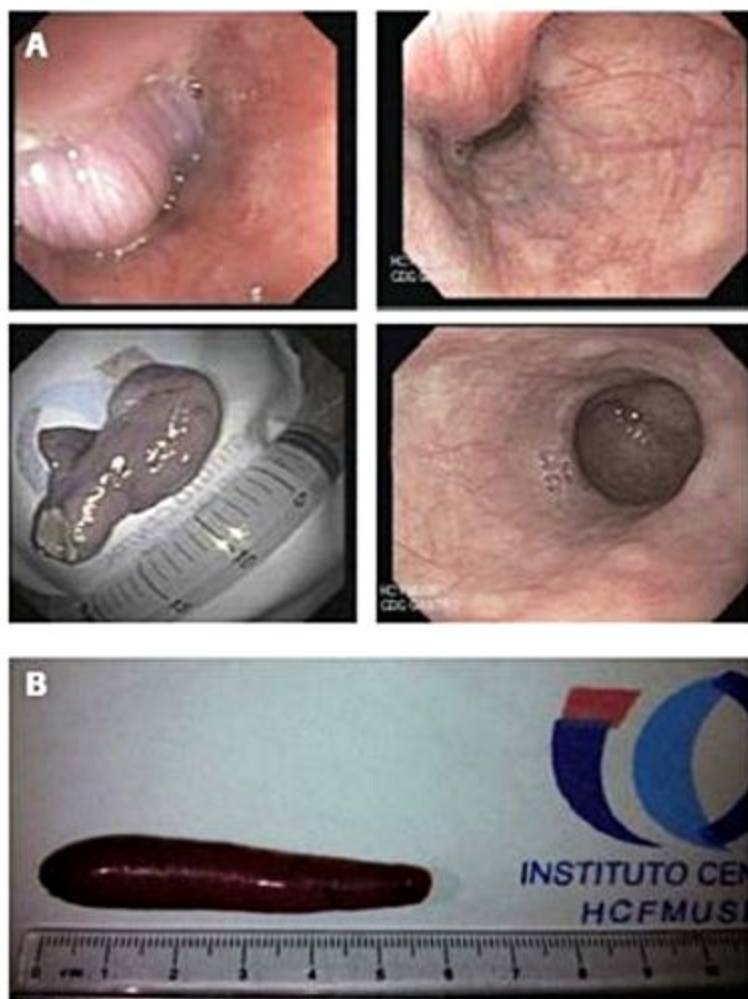



Figura 2. Pólipo fibrovascular de 6 cm de comprimento em esôfago proximal; endoscopia convencional e aspecto da peça após ressecção endoscópica (cortesia da Dra. Adriana Ribas e do Dr. Rafael Ximenes, da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP).

Pólipo inflamatório

- Epidemiologia/etiologia: está associado à doença do refluxo gastroesofágico.
- Diagnóstico: no exame endoscópico, é observada lesão polipoide séssil com erosões na superfície localizada ao nível da transição esofagogástrica. O diagnóstico diferencial deve ser realizado com adenoma associado ao esôfago de Barrett[3] e adenocarcinoma precoce de cárdia, necessitando da realização de biópsias para conformação diagnóstica (Figura 3).
- Tratamento: em geral reduzem de tamanho ou desaparecem com o tratamento clínico da doença do refluxo gastroesofágico.

Acantose glicogênica

- Epidemiologia: a prevalência descrita na literatura varia de 5 a 15% dos exames de endoscopia digestiva de rotina e é mais frequente em idosos. A etiologia não é conhecida, é assintomática e não tem potencial de malignização.
- Diagnóstico: ao exame endoscópico, são visualizadas múltiplas placas elevadas, esbranquiçadas, arredondadas de 2 a 4 mm no terço inferior do esôfago (Figura 4). Os diagnósticos diferenciais a ser considerados são leucoplasia, monilíase e câncer precoce do esôfago.
- Tratamento: não necessitam de tratamento.

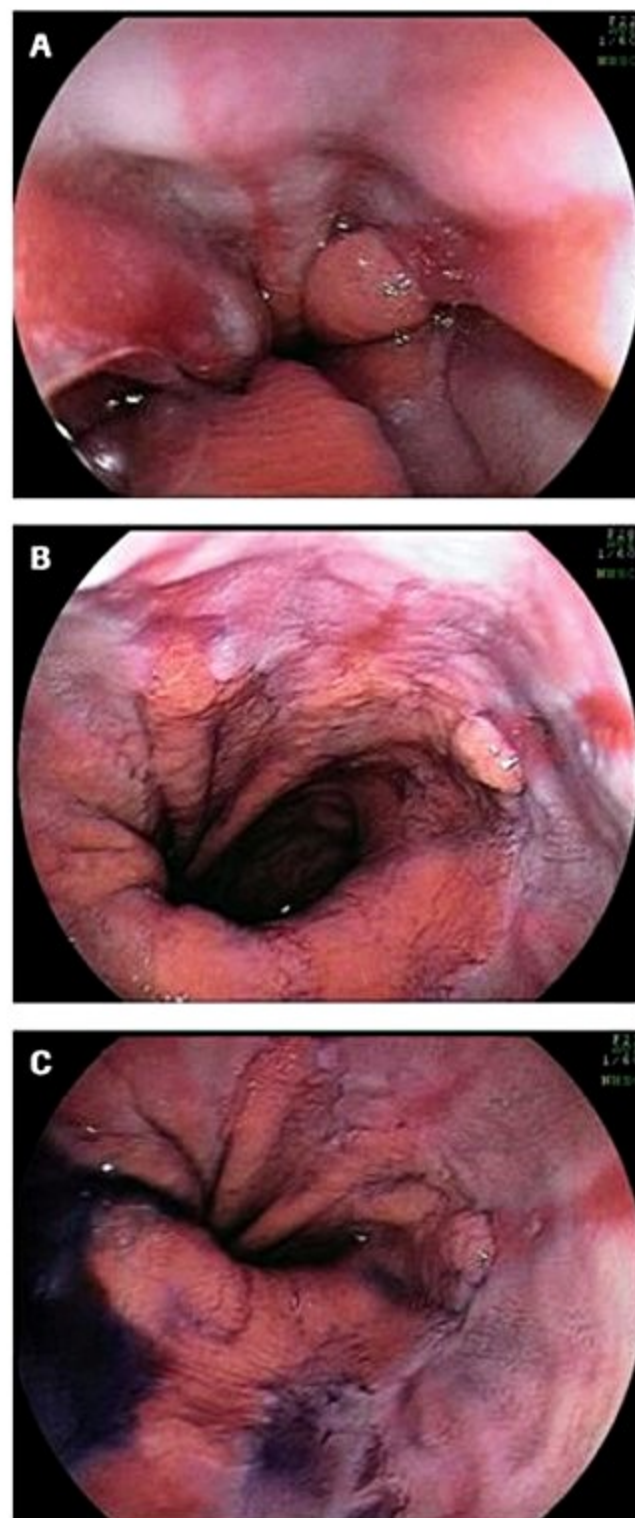



Figura 3. Pólipo hiperplásico inflamatório em esôfago distal adjacente a erosão na transição esofagogástrica, endoscopia convencional e cromoscopia com solução de índigo carmim (C. L. Hashimoto, H. Santa Cruz, São Paulo).

Heterotopias

- Epidemiologia: as heterotopias mais comuns são as do epitélio gástrico. As heterotopias menos comuns são as dos tecidos de glândulas sebáceas, pancreático ou tireoidiano[3].
- Diagnóstico: são assintomáticas e sem risco de malignização. Ao exame endoscópico, visualizam-se ilhotas de mucosa alaranjada ou avermelhada, únicas ou múltiplas, medindo entre 5 e 10 mm de diâmetro, geralmente em esôfago proximal (Figuras 5 e 6).
- Tratamento: não necessitam de tratamento.

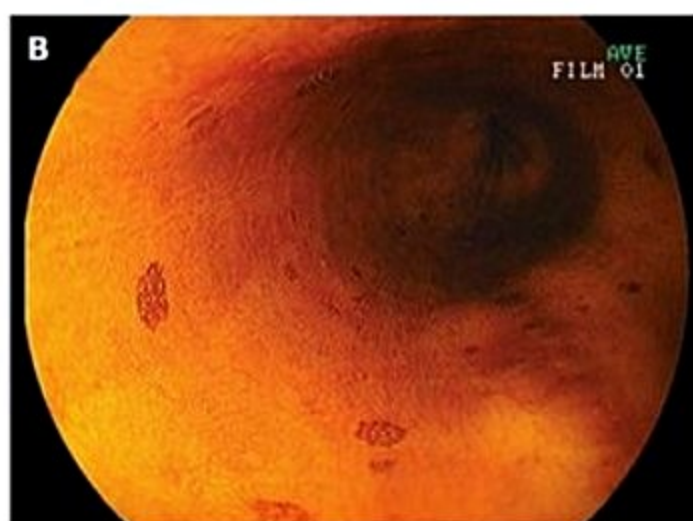



Figura 4. Acantose glicogênica em esôfago médio é praticamente imperceptível à endoscopia convencional. A cromoscopia com solução de Lugol destaca as acantoses coradas de marrom escuro (C. L. Hashimoto, H. Santa Cruz, São Paulo).

Figura 5. Ilhotas de mucosa colunar ectópica em esôfago proximal, de formato arredondado medindo entre 3 a 8 mm de diâmetro. (C. Hashimoto, H. Santa Cruz, São Paulo).

Figura 6. Ilhota de mucosa colunar próximo a transição esofagogástrica, medindo 4 mm de diâmetro. (C. L. Hashimoto, H. Santa Cruz, São Paulo).

Leiomiomatose difusa

- Epidemiologia: é uma proliferação difusa ou hiperplasia do músculo liso com padrão serpiginoso ou contínuo. A origem provável é de malformação ou hamartoma. Acomete com maior frequência em adultos jovens.
- Diagnóstico: geralmente são assintomáticas. O aspecto endoscópico é de múltiplas lesões sésseis ou plano elevadas, com superfície mucosa regular medindo de 2 a 4 mm de diâmetro.
- Tratamento: não necessitam de tratamento.

Tumores submucosos

São frequentemente assintomáticos e, em geral, achados incidentais durante a investigação de outras queixas. Os sintomas ocorrem quando as lesões atingem grandes dimensões e podem se manifestar com disfagia, dor e desconforto torácicos, hemorragia digestiva e asfixia.

A biópsia por meio da endoscopia convencional não confirma o diagnóstico, pois não se obtém amostra de tecidos subepiteliais. O exame de ultrassonografia endoscópica é o método de escolha, pois confirma a camada de origem (muscular da mucosa, submucosa ou muscular própria), avalia tamanho da lesão, ecotextura, margens, presença de linfonodos, podendo-se realizar punção ecoguiada para coleta de material de exame histopatológico[5]. Os sinais que sugerem malignidade são ecotextura heterogênea, diâmetro maior do que 3 cm e crescimento rápido.

Leiomioma

- Epidemiologia: é o tumor benigno mais comum do esôfago (2/3 dos tumores) e estima-se que 7,5% dos leiomiomas do trato gastrintestinal estão no esôfago. Acomete com maior frequência homens na faixa etária de 20 a 59 anos.
- Diagnóstico: a maioria dos pacientes é assintomática, mas podem relatar disfagia, dor retroesternal, odinofagia, pirose, tosse, perda ponderal e sangramento. A origem é na camada muscular própria ou muscular da mucosa. Acomete o terço médio ou distal, e raramente é

múltiplo[5]. Ao exame endoscópico, o aspecto é de lesão elevada séssil, ovalada ou arredondada, de consistência firme ao toque, superfície lisa e recoberta por epitélio escamoso normal, de diâmetro variável. A presença de ulceração no ápice indica transformação maligna, podendo ocasionar hemorragia digestiva alta. O diagnóstico diferencial deve ser feito com *gastrointestinal stromal tumor* (GIST), lipoma, tumor de células granulares, tumores vasculares ou neurogênicos. Enucleação ou ressecção deve ser realizada somente após avaliação com exame de ultrassonografia endoscópica se a lesão for originária da camada muscular da mucosa e não possuir achados sugestivos de neoplasia maligna.

■ Tratamento: em lesões de grande diâmetro, sintomáticas ou com sinais de malignização, a ressecção cirúrgica é o método de tratamento de escolha.

Lipomas

■ Epidemiologia: constituem a segunda causa mais frequente de lesão benigna não epitelial. São assintomáticas e acometem mais frequentemente o sexo masculino.

■ Diagnóstico: ao exame endoscópico, aparecem como lesões sésseis ou pediculadas, com consistência elástica, macia, de coloração amarelada, raramente com erosão ou ulceração.

■ Tratamento: não é necessário tratamento.

Tumor de células granulares

■ Epidemiologia/etiologia: tem origem neural, nas células de Schwann. Acomete principalmente homens da raça negra, com idade inferior a 45 anos, nos terços distal e médio do esôfago.

■ Diagnóstico: ao exame endoscópico, apresenta-se como lesão elevada séssil, única ou múltipla, de formato nodular ou em placa, com coloração cinza-esbranquiçada ou amarelada, superfície lisa ou levemente irregular, consistência firme ao toque, medindo entre 4 e 40 mm de diâmetro (Figura 7). Lesões com diâmetro maior do que 10 cm podem ser neoplasias malignas. O diagnóstico é confirmado a partir de biópsias por endoscopia convencional.

Figura 7. Tumor de células granulares medindo 6 mm de diâmetro em esôfago médio (C. L. Hashimoto, H Santa Cruz, São Paulo).

■ Tratamento: consiste na ressecção endoscópica no caso de lesões de pequeno diâmetro. As lesões maiores (> 3 cm) sintomáticas devem ser ressecadas cirurgicamente[2] (Figura 7).

Tumores vasculares

■ Epidemiologia/etiologia: os hemangiomas correspondem a 2 a 3% dos tumores benignos do esôfago.

■ Diagnóstico: raramente manifestam sintomas, mas podem cursar com hemorragia digestiva alta ou disfagia. São lesões de coloração azulada ou vinhosa, medindo de 2 a 3 cm de diâmetro, com formato séssil ou pediculado. Os hemangiomas não devem ser biopsiados. As flebectasias são ectasias vasculares, circulares, isoladas ou múltiplas, azuladas. São frequentes em indivíduos idosos e também não devem ser biopsiadas.

■ Tratamento: não há consenso sobre necessidade de tratamento; porém, quando indicado, o método mais aceito é a terapia fotodinâmica[5].

Tumores malignos do esôfago

O câncer de esôfago é o oitavo tumor mais comum mundialmente, com 462.000 novos casos em 2002 (4,2% do total de neoplasias). É a sexta causa mais comum de morte por câncer com 386.000 mortes (5,7% do total)[6]. A despeito da grande variedade de tipos histológicos descritos no esôfago, estima-se que no Brasil cerca de 95% das neoplasias malignas sejam tipo carcinoma de células escamosas[6,7] (Quadro 2)[1].

No Brasil é o sexto tumor mais frequente entre os homens e o décimo quinto entre as mulheres, excetuando-se o câncer de pele não melanoma. O tipo de câncer de esôfago mais frequente é o carcinoma epidermoide escamoso, responsável por 96% dos casos[7].

Carcinoma epidermoide do esôfago

Epidemiologia

É uma neoplasia maligna, com prevalência extremamente elevada no norte da China, na região que se estende da Rússia europeia ao nordeste do Mar Cáspio, à Turquia, ao Irã e ao centro da Ásia, conhecida como cinturão do câncer de esôfago. Na China, particularmente no Condado de Lixian, província de Henan, a taxa de mortalidade por câncer de esôfago chega a 130/100.000 habitantes por ano[8]. A doença é, também, prevalente na população negra do sudeste da África. Níveis intermediários de incidência foram observados em negros americanos e em regiões da França, da Suíça, do Japão e da América Latina, destacando-se Uruguai, Argentina e Brasil[6].

No Brasil, a taxa de incidência média anual foi de 18,2/100 mil homens em Porto Alegre (2000-2004), 17,3/100 mil homens em Jaú (2001-2005) e 12/100 mil homens em Belo Horizonte (2000-2003). Na população feminina, as maiores taxas foram observadas em Palmas (2000-2004) com 6,1/100 mil, Porto Alegre (2000-2004)

Quadro 2. Classificação histológica de tumores malignos do esôfago segundo a OMS, 2010[1]

Tumores epiteliais	Lesões pré-malignas	Epidermoide (escamoso)	▪ Neoplasia intraepitelial (displasia) de baixo grau ▪ Neoplasia intraepitelial (displasia) de alto grau
		Glandular	▪ Neoplasia intraepitelial (displasia) de baixo grau ▪ Neoplasia intraepitelial (displasia) de alto grau
		Carcinoma	▪ Carcinoma de células escamosas ▪ Adenocarcinoma ▪ Carcinoma adenocístico ▪ Carcinoma adenoescamoso ▪ Carcinoma de células escamosas basaloide ▪ Carcinoma mucoepidermoide ▪ Carcinoma escamoso de células fusiformes ▪ Carcinoma verrucoso ▪ Carcinoma indiferenciado
		Neoplasias neuroendócrinas	Tumores neuroendócrinos ▪ Tipo G1 ▪ Tipo G2
		Carcinoma neuroendócrino	Pequenas células Grandes células
		Carcinoma misto adenoneuroendócrino	
Tumores mesenquimais			
Tumores secundários			

com 4,3/100 mil e Belo Horizonte (2000-2003) com 3,2/100 mil. As menores taxas foram observadas na cidade de Belém (2000-2001) para ambos os sexos, com 3,4 por 100 mil homens e 0,4/100 mil mulheres[7].

Segundo o INCA[7], a estimativa de novos casos em 2014, no Brasil, é de 10.780, sendo 8.010 homens e 2.770 mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 8,18 casos novos a cada 100 mil homens e 2,70 a cada 100 mil mulheres.

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de esôfago no homem é o quinto mais frequente na região Sul (15,97/100 mil). Na região Centro-Oeste (6,88/100 mil) é o sexto. Nas regiões Sudeste (9,45/100 mil) e Nordeste (4,50/100 mil), o sétimo, e, na região Norte (1,88/100 mil), é o décimo primeiro mais frequente. Para as mulheres, é o décimo terceiro mais frequente nas regiões Sul (5,27/100 mil), Sudeste (2,86/100 mil) e Nordeste (1,80/100 mil). Já nas regiões Centro-Oeste (2,39/100 mil) e Norte (0,67/100 mil) é o décimo quarto.

Etiologia

O carcinoma epidermoide desenvolve-se no epitélio pluriestratificado não queratinizado. Esse câncer é raro na juventude, entretanto, observa-se acentuado aumento de incidência em idades mais avançadas, sugerindo que a etiologia está associada à exposição prolongada a carcinógenos externos, como álcool e tabaco[9,10] (Quadro 3). A incidência de carcinoma epidermoide de esôfago é maior durante a sétima e a oitava décadas de vida, exceto em áreas endêmicas nas quais a idade média está entre a quinta e a sexta décadas. Observa-se maior frequência em indivíduos do sexo masculino da etnia negra[11].

No município de São Paulo, no período de 1997 a 2008, o câncer de esôfago correspondeu a 2,60% dos tumores no sexo masculino e 0,62% no feminino, sendo responsável por 5,43% da mortalidade nos homens com tumores e 1,37% nas mulheres. Apesar da incidência desse tipo de câncer apresentar redução nesse período, em ambos os sexos, a tendência da mortalidade ficou estável[12].

Fisiopatologia

É de grande complexidade, ocorrendo, certamente, associação de diversos agentes além da suscetibilidade genética. O desenvolvimento do câncer dependeria do potencial carcinogênico, de fatores de risco individuais, dos fatores protetores e, provavelmente, da interação entre eles, além da quantidade de contaminantes ambientais (p. ex., poluição atmosférica) aos quais a população esteja exposta. O papel exercido por diferentes fatores tem sido estudado, incluindo a influência de fatores genéticos, ocupacionais, dietéticos e até hábitos de consumo de etanol e tabaco[8,10,13].

O Quadro 3 mostra os possíveis fatores etiológicos nas diferentes regiões geográficas.

Dados epidemiológicos sugerem que o consumo de cigarro e álcool é o principal fator de risco para o desenvolvimento do carcinoma epidermoide de esôfago na América do Norte e na Europa. O risco de câncer é proporcional à quantidade e duração do consumo de álcool e tabaco[10,11,13] e também está relacionada a deficiência de enzima aldeído desidrogenase tipo II (Quadro 4).

Deficiências de vitaminas A, C, de ácido fólico, de vitaminas E, B12 e de riboflavina também são fatores de risco importantes. Assim, dietas contendo elevadas con-

Quadro 3. Fatores etiológicos do carcinoma epidermoide de esôfago em diferentes regiões geográficas

Região	Etiologia provável
China (Taiwan e província de Hunan)	Nitrosaminas nos alimentos, dieta deficiente em vitaminas (folato e vitamina B12), alimentos conservados, bebidas muito quentes, farelo de milheto com alta concentração de sílica
África do Sul (área de Transkei)	Kachasu (cerveja caseira), milho cultivado em casa, vômitos induzidos, farelo de milheto com alta concentração de sílica
Irã (litoral do mar Cáspio)	Dieta deficiente em vitaminas, consumo de bebidas em temperatura elevada, uso de ópio, farelo de milheto com alta concentração de sílica
Índia (área de Bombaim)	Desnutrição, tabagismo
Índia (Vale de Kashmir)	Nitrosaminas nos alimentos
Índia (Coimbatore – região sul)	Etanol, tabagismo, consumo de alimentos conservados em sal, mascar fumo e noz de Areca*
Arábia Saudita (região de Gassim)	Petróleo, cobalto e cromo na água; desnutrição, mascar Shamma**
França	Etanol, particularmente destilados e tabagismo
Finlândia	Etanol e tabagismo
Estados Unidos da América	Etanol, tabagismo, dieta deficiente em vitaminas
Zimbábue (Bulawayo)	Tabagismo, etanol, baixo nível socioeconômico, trabalhadores de minas
Suécia	Aminas heterocíclicas em alimentos fritos
Uruguai	Consumo de mate em temperatura elevada, etanol e tabagismo
Brasil	Etanol, tabagismo, consumo de bebidas em temperatura muito elevada, consumo de pimenta e mate

* Noz de Areca: sementes de palmeira (Areca Catechu).
** Shamma: mistura de pó de tabaco, cal, cinza, óleos e especiarias.

centrações de vegetais verdes e amarelos, ricos em betacaroteno, e de frutas cítricas, ricas em vitamina C, diminuem o risco de carcinoma epidermoide de esôfago. Baixo nível plasmático de ácido fólico tem sido relatado nos pacientes. Os níveis de certos oligoelementos com selênio, molibdênio e zinco mostram relação inversa entre mortalidade pelo câncer de esôfago em regiões de elevada incidência (Quadro 4).

Os portadores de acalasia têm prevalência de carcinoma epidermoide em torno de 5%[14]. Estudo de seguimento de 195 portadores de acalasia demonstrou incidência de carcinoma epidermoide de esôfago de 3,4/1.000 pacientes/ano, representando risco 33 vezes maior em comparação aos controles, pareados por sexo e idade. O intervalo entre as manifestações da acalasia e de disfagia, perda de peso e dor torácica para o desenvolvimento de câncer é de, aproximadamente, 17 a 20 anos (Quadro 4).

Os portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço apresentam risco de carcinoma epidermoide do esôfago em cerca de 3 a 7%, provavelmente ocasionado pelo elevado consumo de álcool e tabaco[15] (Quadro 4).

Predisposição genética bem definida para o carcinoma epidermoide de esôfago é observada na tilose palmar, doença autossômica dominante que se manifesta por hiperqueratose da palma das mãos e planta dos pés. Aproximadamente 50% dos pacientes com tilose palmar apresentarão câncer de esôfago com cerca de 45 anos, e cerca de 95% terão a doença aos 65 anos[16]. A síndrome de Plummer-Vinson (síndrome de Paterson-Blown-Kelly) está associada ao carcinoma epidermoide de hipofaringe e esôfago cervical[17] (Quadro 4).

Quadro 4. Fatores etiológicos para o carcinoma epidermoide de esôfago

Irritação crônica ▪ Ingestão de etanol ▪ Acalasia e divertículo esofágico ▪ Ingestão de bebidas quentes ▪ Ingestão de substâncias cáusticas ▪ Consumo frequente de pimenta ▪ Vômitos induzidos ▪ Escleroterapia de varizes de esôfago ▪ Radioterapia ▪ Sílica ▪ Tabaco
Neoplasia primária de cabeça e pescoço
Doenças associadas ▪ Tilose ▪ Síndrome de Plummer-Vinson (ou Paterson-Kelly) ▪ Doença celíaca ▪ Esclerodermia
Agentes infecciosos ▪ Papilomavírus humano (HPV) ▪ Vírus Epstein-Barr (EBV)
Fatores dietéticos ▪ Deficiência vitamínica (A, B12, C, E) ▪ Deficiência de minerais (zinco e selênio) ▪ Mascar noz de Areca e Shamma ▪ Alimentos conservados em sal ▪ Alimentos quentes ▪ Consumo de cereal milheto
Alterações moleculares
Fatores ambientais e poluentes

A ingestão de soda cáustica pode resultar em estenose e também tem sido considerada fator de risco para o câncer de esôfago, principalmente na bifurcação da traqueia. A progressão para o câncer após a exposição é de cerca de quatro a cinco décadas[18] (Quadro 4).

Outros fatores têm sido implicados na patogênese do câncer de esôfago, incluindo radiação ionizante[19], doença celíaca, infecção pelo papilomavírus humano, síndrome de Plummer-Vinson, divertículo de esôfago e consumo de mate (Quadro 4).

Adenocarcinoma

Epidemiologia

Até 1970, a incidência dessa neoplasia correspondia a menos de 5% dos tumores esofágicos, entretanto, dados epidemiológicos dos Estados Unidos e do oeste europeu têm registrado grande aumento na incidência de adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica nos últimos trinta anos. Nos Estados Unidos, o número de casos de adenocarcinoma de esôfago dobrou da década de 1970 para a de 1980, vem aumentando na ordem de 5 a 10% ao ano e atualmente corresponde a cerca de 50% dos casos de câncer de esôfago. É importante destacar que, além do aumento na prevalência do adenocarcinoma de esôfago nas últimas décadas, observou-se aumento concomitante na prevalência de esôfago de Barrett. Segundo a experiência de vários autores, estima-se que a incidência de adenocarcinoma no esôfago de Barrett seja de 1:146 a 1:222 pacientes/ano de seguimento[20,21].

Etiologia

O esôfago de Barrett é considerado precursor do desenvolvimento de adenocarcinoma. Observou-se, nos Estados Unidos, que o epitélio de Barrett apresenta risco de malignidade estimado em 30 a 60 vezes superior em comparação à população em geral[22].

Nenhuma evidência de história familiar de câncer digestivo entre os portadores de adenocarcinoma esofágico foi encontrada. A etiologia deste tumor é, portanto, decorrente a fatores de risco não genéticos[22].

Os fatores preditivos para adenocarcinoma no esôfago de Barrett têm sido pesquisados por diversos autores. Até o momento, destacam-se: raça caucasiana e hispânica; sexo masculino na proporção de 7:1; classe social baixa; idade acima de 50 anos; obesidade (IMC > 30 kg/m^2); diminuição da infecção pelo *Helicobacter pylori*[22] (Quadro 5). Os estudos sugerem também que menor renda, baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico e dietas com pouco consumo de frutas, vegetais e fibras aumentam o risco de adenocarcinoma (Quadro 5).

O tabagismo dificulta o controle do refluxo gastroesofágico e está associado às formas complicadas da DRGE e ao aumento do risco de adenocarcinoma de esôfago e câncer da junção esofagogástrica (Quadro 5). O consumo de etanol não está associado com aumento de risco de adenocarcinoma esofágico, independente do tipo de bebida alcoólica consumida.

Quadro 5. Fatores de risco para adenocarcinoma do esôfago

Critérios	Descrição
Sintomas	Duração prolongada (vinte anos) Frequência aumentada dos sintomas de DRGE (> 3 × semana); regurgitação noturna ↑ risco
Achados endoscópicos	Estenose péptica ↑ risco concomitantes Úlcera ↑ risco
Extensão do EB	Longo > curto
Sexo	Masculino > feminino 7 homens: 1 mulher
Etnia	Caucasiano > afro-americano
Nível socioeconômico	Quanto menor, ↑ risco
Nível de instrução	Quanto menor, ↑ risco
Tabagismo	↑ 2 × risco para adenocarcinoma de esôfago e cárdia
Obesidade	↑ risco
Dieta	Pobre em fibras e vegetais, ↑ risco

Diagnóstico dos tumores malignos do esôfago

Quadro clínico

O tumor maligno de esôfago nas fases iniciais costuma ser assintomático. O sintoma mais comum é a disfagia (dificuldade em deglutir), que acomete 80 a 90% dos pacientes e, em geral, inicia-se em média de três a quatro meses antes do diagnóstico, com caráter progressivo e evolução rápida: no início a sólidos e posteriormente a pastosos e líquidos. O sintoma de disfagia inicia quando metade a um terço da luz está obstruída pelo tumor; por isso, na maioria dos indivíduos, a doença é avançada na ocasião do diagnóstico. Além da disfagia, o emagrecimento é outro sintoma frequente, porém inespecífico (Quadro 6).

Os sintomas resultantes de complicações são tosse e febre (secundários à fístula do trato respiratório), hematêmese ou melena, rouquidão (envolvimento do nervo laríngeo recorrente) e soluços (envolvimento do nervo frênico) (Quadro 6).

Quadro 6. Quadro clínico dos tumores malignos do esôfago
Assintomático
Disfagia
Emagrecimento
Odinofagia
Sialorreia
Tosse crônica
Pneumonia
Alteração da voz
Anemia ferropriva

O exame físico é o primeiro passo no estadiamento, podendo ser normal ou apresentar sinais de emagrecimento evidente, linfonodos palpáveis, fígado aumentado de volume e com aspecto nodular por doença metastática.

Métodos diagnósticos (exames subsidiários)

O quadro clínico é bastante característico para câncer de esôfago e os exames subsidiários são necessários para confirmar o diagnóstico e estadiar o paciente, com intuito de identificar a extensão local e a distância da neoplasia. Avaliação nutricional e pesquisa de outras comorbidades deve ser realizada.

O câncer de esôfago pode ser diagnosticado por exame radiológico contrastado de esôfago e pela endoscopia digestiva alta, que permite a visualização do tumor e medida da extensão. O exame endoscópico é, no entanto, o único que permite a biópsia para confirmação histopatológica (Figura 8). A radiografia contrastada informa sobre a localização e extensão do tumor, configuração anatômica do esôfago e estômago distal à lesão, grau de comprometimento da luz ou estenose e existência de fístula traqueoesofágica, além de mostrar alterações associadas, como hérnia de hiato e refluxo gastroesofágico.

Os exames laboratoriais não são específicos. Anemia com ou sem deficiência de ferro pode estar presente, assim como aumento na taxa de segmentação eritrocitária (VHS). O aumento da fosfatase alcalina sérica ou nas transaminases sugerem envolvimento hepático. Diminuição da albumina reflete desnutrição, aumento no tempo de protrombina resulta de doença hepática, metástase ou desnutrição. A hipercalcemia em razão de metástase óssea pode estar presente.

Diagnóstico endoscópico/cromoendoscopia

Carcinoma epidermoide

O diagnóstico endoscópico do câncer epidermoide precoce de esôfago requer avaliação minuciosa das alterações de relevo e coloração da mucosa do órgão. Convém salientar que as alterações macroscópicas do câncer precoce são mínimas e de difícil caracterização, como mudanças de coloração, discretas alterações na superfície da mucosa, por exemplo, presença de elevação ou depressão discretas, e rugosidade. Essas alterações podem ser tão discretas que dificultam muito a escolha do local mais apropriado a ser biopsiado, bem como a delimitação da margem da lesão[10,15,23].

Figura 8. Neoplasia avançada de esôfago médio, tipo macroscópico III (cortesia de Dr. Luis Maruta, do H. Santa Cruz, SP).

A cromoendoscopia com solução de Lugol é um método bastante útil para o diagnóstico do câncer precoce do esôfago, o qual pode passar despercebido pela endoscopia convencional[13]. Segundo Hashimoto et al.[15], com esse método foi possível a detecção de lesões com neoplasia intraepitelial de alto grau em áreas consideradas normais pela endoscopia convencional. Além disso, na presença de alterações mínimas da mucosa, a cromoendoscopia auxilia na identificação de neoplasias por delimitar claramente as margens das lesões, facilitando a coleta de biópsias (Figura 9).

Adenocarcinoma

O exame endoscópico deve ser minucioso, com atenção especial para áreas de irregularidade mucosa, como hiperemia, erosão, elevação ou depressão discreta no relevo, úlcera e estenose (Figura 10). Além disso, a coleta de biópsias seriadas nos quatro quadrantes a cada 2 cm ainda é considerada padrão de referência na vigilância de câncer do esôfago de Barrett[21,24].

O azul de metileno é um corante vital que tinge de azul seletivamente células caliciformes, indicando que áreas captantes apresentam metaplasia intestinal. A cromoscopia com azul de metileno pode aumentar a acurácia de detecção de lesões displásicas durante exame de vigilância, pela identificação de áreas hipocoradas e não coradas, direcionando a coleta de biópsias (Figuras 10A e 10B)[25]. A ausência de coloração, no entanto, pode indicar tanto displasia, quanto epitélio metaplásico não intestinalizado e, por essa razão, os resultados da cromoscopia com azul de metileno são controversos.

A endoscopia com magnificação de imagem fornece imagem ampliada e de alta definição da mucosa gastrointestinal e vem sendo usada desde a década de 1990 na pesquisa de neoplasias do cólon. O método poderá ser útil para selecionar áreas a serem biopsiadas em pacientes que apresentam metaplasia colunar no esôfago e também para pacientes em seguimento para detecção de câncer[26].

Na espectroscopia de dispersão de luz (*light scattering spectroscopy*), análise de intensidade e comprimento de onda da luz branca refletida sobre o tecido permite avaliar concentração e tamanho dos núcleos. Nos pacientes com esôfago de Barrett, aumento de tamanho e quantidade de núcleos está relacionada à progressão de metaplasia para neoplasia intraepitelial e adenocarcinoma invasivo[26]. Sensibilidade e especificidade para neoplasia intraepitelial de baixo e alto grau são de 90% para ambas[27].

Diagnóstico histológico

A graduação histológica atualmente utilizada no câncer de esôfago baseia-se no estudo original de Ridell com

Figura 9. Neoplasia precoce de esôfago de aspecto granular e hiperemiado. A cromoscopia com solução de Lugol demarca nitidamente os limites da lesão, apresentando-se hipocorada em relação a mucosa normal adjacente. Histologia: carcinoma invasivo mucoso, neoplasia precoce tipo 0-IIa + IIb (cortesia do Prof. Dr. Kiyoshi Iriya, da Divisão de Patologia, HCFMUSP).

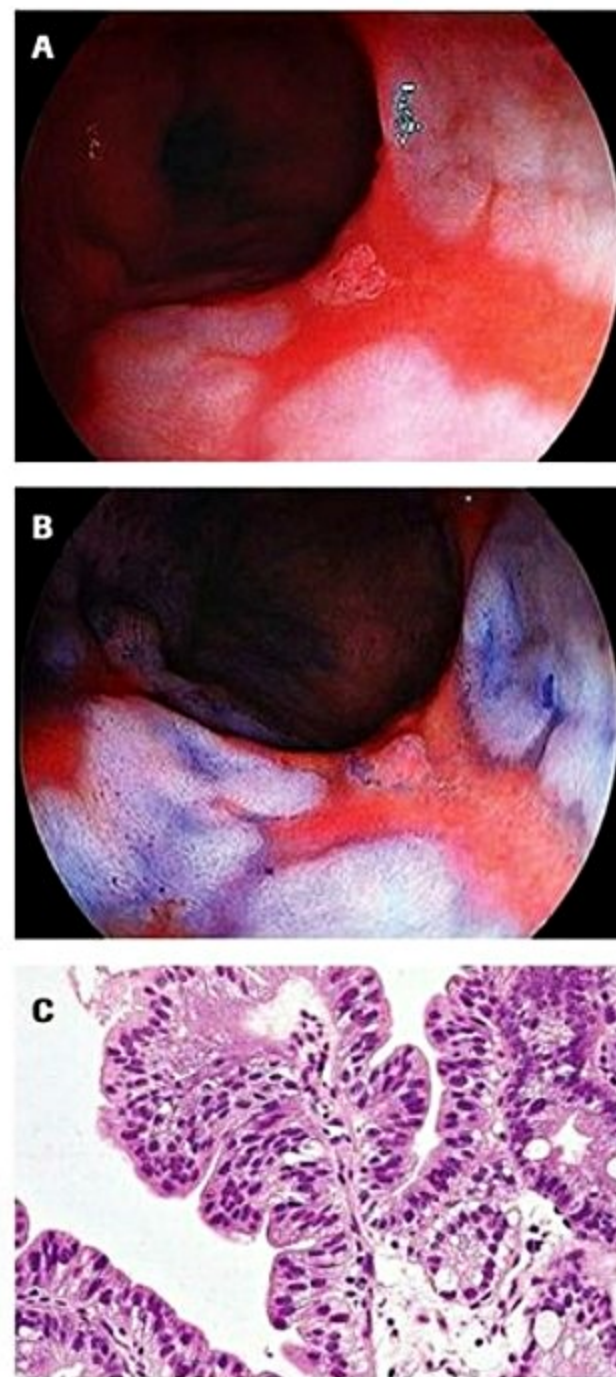



Figura 10. Área de irregularidade mucosa com lesão plana elevada, de aspecto viloso. A cromoscopia com solução de azul de metileno demonstra área não captante de corante e limites nítidos da lesão. Histologia: neoplasia intraepitelial de alto grau (cortesia do Prof. Dr. Kiyoshi Iriya, da Divisão de Patologia, HCFMUSP).

modificações feitas por Montgomery[10,28] (Quadro 7). Convém mencionar, também, a recomendação da OMS e do Consenso de Viena para que o termo displasia seja gradualmente substituído por neoplasia intraepitelial[1,29]. Assim, as categorias atuais seriam as seguintes: 1) negativo para neoplasia intraepitelial; 2) indefinido para neoplasia intraepitelial; 3) neoplasia intraepitelial de baixo grau (substituto para displasia leve e moderada); 4) neoplasia intraepitelial de alto grau (substituto para displasia intensa e carcinoma *in situ*); 5) carcinoma intramucoso; 6) carcinoma invasivo submucoso; e 7) carcinoma invasivo (Quadro 7)[1,29].

Quadro 7. Classificação das alterações histopatológicas no esôfago de Barrett
Negativo para neoplasia intraepitelial (displasia)
Indefinido para neoplasia intraepitelial
Neoplasia intraepitelial de baixo grau
Neoplasia intraepitelial de alto grau
Carcinoma invasivo intramucoso
Carcinoma invasivo submucoso
Carcinoma invasivo avançado

Fonte: adaptado de Fléjou et al.[1]; OMS, 2000; Dixon, 2002.

A categoria indefinida para neoplasia intraepitelial indica diagnóstico duvidoso sobre a diferenciação entre neoplasia intraepitelial e alterações epiteliais regenerativas ou reativas[30]. O diagnóstico é particularmente difícil e, às vezes, impossível quando erosões ou ulcerações estão presentes. Essa situação, em que há dúvida se a alteração é regenerativa ou se existe um pequeno grau de atipia citológica, permite ao patologista alertar sem alarme tanto o clínico como o paciente que é apropriado repetir a biópsia após controle do processo inflamatório com medicações inibidoras da bomba de prótons (Quadro 8).

A categoria neoplasia intraepitelial de alto grau diz respeito às alterações bem definidas limitadas ao epitélio e, segundo orientação da OMS, equivale ao termo *carcinoma in situ* (Quadro 8)[1,30,31]. Convém lembrar que o exame anatomopatológico apresenta limitações em razão da subjetividade da interpretação, especialmente na presença de alterações inflamatórias e regenerativas. Por isso, a confirmação do diagnóstico de neoplasia intraepitelial de alto grau é crucial e deve ser realizada por um segundo patologista especialista na avaliação desse tipo de biópsias, principalmente quando se tratar de esôfago de Barrett, pois o paciente estará propenso a procedimento cirúrgico de alta morbidade (esofagectomia distal) ou outro procedimento não invasivo. Além disso, os pacientes com esôfago de Barrett associado à neoplasia intraepitelial de alto grau têm alto risco de apresentarem focos de adenocarcinoma e, nestes casos, erros de amostragem podem ocorrer mesmo com a realização de múltiplas biópsias[31].

Conceitua-se carcinoma invasivo intramucoso a lesão que invade a lâmina própria, mas não se estende além da camada muscular da mucosa. Se a biópsia representar apenas o ápice da lesão, não será possível determinar se a lesão é intramucosa ou se estende-se para a submucosa ou mais profundamente[31] (Figuras 11 e 12). O carcinoma invasivo submucoso indica invasão da camada submucosa sem atingir a camada muscular própria e está associado a altas taxas de invasão de vasos sanguíneos, linfáticos e metástases para linfonodos (30 a 50%), com menor taxa de sobrevida (cerca de 50% em cinco anos)[31] (Figuras 11 e 12).

Quando a camada muscular própria está comprometida pela neoplasia, denomina-se câncer avançado. O diagnóstico nessa situação é frequentemente auxiliado pelo aspecto endoscópico, que mostra ulceração, infiltração ou vegetação[31].

Quadro 8. Critérios anatomopatológicos de diferenciação entre neoplasia intraepitelial de alto grau e de baixo grau

	Neoplasia intraepitelial (displasia) de baixo grau	**Neoplasia intraepitelial (displasia) de alto grau = carcinoma *in situ***
Arquitetura	Normal à distorção leve	Distorção leve a intensa Padrão cribiforme Glândulas incipientes
Citologia	Pleomorfismo nuclear mínimo Polaridade mantida Aumento da atividade mitótica	Pleomorfismo intenso Perda da polaridade Mitoses atípicas
Maturação	Alteração mínima ou normal	Ausente ou maturação reversa

Fonte: adaptado de Montgomery[28].

Figura 11. Representação esquemática da evolução do carcinoma epidermoide do esôfago[31] (cortesia da Dra. Elisa R. Baba, do Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer de SP, HCFMUSP).

Intra ep: neoplasia intraepitelial, limitado até a camada basal do epitélio.

m1: câncer invasivo intramucoso m1, invade a lâmina própria ocupando 1/3 superficial da camada mucosa.

m2: câncer invasivo intramucoso m2, ocupando 2/3 da camada mucosa.

m3: câncer invasivo intramucoso m3, ocupando toda camada mucosa, limitada até a *muscularis mucosae*.

sm1: câncer invasivo submucoso sm1, invadindo 1/3 da camada submucosa.

sm2: câncer invasivo submucoso sm2, invadindo 2/3 da camada submucosa.

sm3: câncer invasivo submucoso sm3, invadindo totalmente a camada submucosa, limitada à camada *muscularis propria*.

mp: câncer avançado, ultrapassando a camada *muscularis propria*.

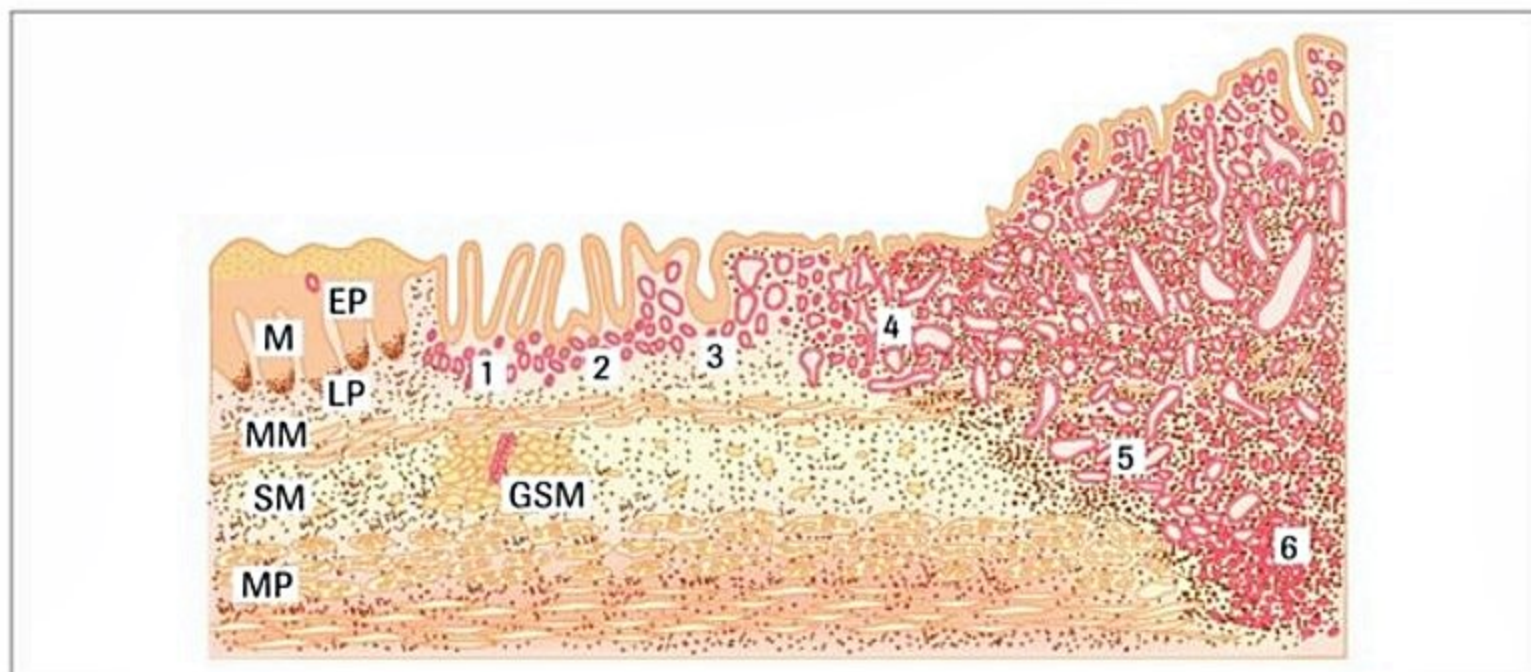



Figura 12. Representação esquemática demonstrando as camadas da parede esofágica e as alterações histopatológicas do esôfago de Barrett sem neoplasia intraepitelial até câncer avançado[31] (cortesia da Dra. Elisa R. Baba, do Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer de SP, HCFMUSP).
M: mucosa; EP: epitélio; LP: lâmina própria; MM: muscular da mucosa; SM: submucosa; MP: muscular própria; GSM: glândula submucosa.
1: esôfago de Barrett sem neoplasia intraepitelial (displasia).
2: esôfago de Barrett com neoplasia intraepitelial de baixo grau.
3: esôfago de Barrett com neoplasia intraepitelial de alto grau = carcinoma *in situ*.
4: esôfago de Barrett com carcinoma invasivo intramucoso (invasão da lâmina própria).
5: esôfago de Barrett com carcinoma invasivo submucoso (invasão da submucosa).
6. esôfago de Barrett com carcinoma avançado (invasão da muscular própria).

Importância do diagnóstico da neoplasia precoce do esôfago

Carcinoma epidermoide

A Sociedade Japonesa de Pesquisa de Doenças do Esôfago classifica os casos de câncer precoce de esôfago em duas categorias: 1) câncer precoce propriamente dito, que corresponde aos tumores limitados à camada mucosa ou à submucosa, necessariamente sem a presença de metástases linfonodais; 2) câncer superficial de esôfago, que corresponde aos tumores que invadem a camada mucosa ou a submucosa, independentemente da presença de metástases linfonodais[22,32].

A sobrevida de cinco anos de pacientes com câncer precoce de esôfago sem metástases linfonodais e a distância tratados cirurgicamente é de 75 a 88%, enquanto pacientes que apresentam metástases linfonodais têm sobrevida de 40 e 55% sem incluir a taxa de mortalidade operatória. Tais números indicam claramente a importância do diagnóstico do câncer de esôfago ainda em fase inicial. A possibilidade de melhor sobrevida aos pacientes com carcinoma epidermoide depende, fundamentalmente, do diagnóstico em estadiamento precoce seguido da ressecção do tumor[22,32].

Adenocarcinoma

Os mesmos conceitos do carcinoma epidermoide podem ser aplicados aos pacientes portadores de neoplasia intraepitelial de alto grau e carcinoma invasivo intramucoso no esôfago de Barrett. Foi constatado que o risco de metástases linfonodais nos casos de adenocarcinoma intramucoso é baixo (0%); os pacientes tratados nesse estadiamento têm bons resultados a longo prazos[24,33].

Estadiamento

American Joint Comission for Cancer (AJCC) designou o estadiamento do câncer por meio da classificação TNM, a qual define a extensão anatômica da doença (Quadros 9 e 10).

Métodos de imagem para estadiamento do câncer de esôfago

O estadiamento pode incluir os seguintes exames: tomografia computadorizada, ultrassonografia endoscópica, tomografia com emissão de pósitron (PET)[34]. A ultrassonografia endoscópica é o método pouco invasivo que melhor define a parede esofágica, que é composta por quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia. O exame permite analisar grau de infiltração da parede esofágica, invasão de estruturas vizinhas e grau de comprometimento linfonodal.

Recentes avanços tecnológicos têm melhorado a acurácia da tomografia computadorizada e da ressonância magnética em estadiamento, avaliação da ressecabilidade, planejamento para radioterapia e avaliação da resposta ao tratamento. A tomografia do tórax e abdome pode demonstrar evidência de disseminação do tumor para linfonodos ou metástase a distância para fígado (35%), pulmões (20%), ossos (9%) e adrenais (5%). Quanto à presença de metás-

Quadro 9. Definição TNM para câncer de esôfago
Tumor primário (T)
TX: tumor primário não identificado
T0: Nenhuma evidência de tumor primário
Tis: Carcinoma *in situ*
T1: Tumor invade a lâmina própria ou submucosa
T2: Tumor invade a muscular própria
T3: Tumor invade a adventícia
T4: Tumor invade estruturas adjacentes
Linfonodos regionais (N)
N1: Metástase em linfonodos regionais
NX: Linfonodos regionais não podem ser acessados
N0: Sem metástase em linfonodos regionais
Metástase a distância (M)
MX: Metástase a distância não pode ser identificada
M0: Sem metástase a distância
M1: Metástase a distância
Tumores do esôfago torácico inferior
M1a: Metástase em linfonodos do plexo celíaco
M1b: Outras metástases a distância
Tumores do esôfago torácico médio
M1a: Não aplicável
M1b: Outras metástases a distância
Tumores do esôfago torácico superior
M1a: Metástase em linfonodos cervicais
M1b: Outras metástases a distância

Quadro 10. Estadiamento do câncer de esôfago

Estádio	T	N	M
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II A	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estádio III	T3	N1	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estádio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estádio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

tases linfonodais, o critério mais utilizado é o diâmetro: quando o linfonodo é maior do que 10 mm considera-se positivo. A tomografia pode subestimar profundidade de invasão tumoral e envolvimento de linfonodos periesofágicos em mais de 50% dos casos. A ressonância magnética obtém resultados similares aos da tomografia[35].

A PET é útil quando a tomografia é negativa para doença metastática; e o diagnóstico estabelecido por esse exame pode mudar a terapêutica do câncer em 20 a 25% dos pacientes. A PET tem maior sensibilidade para detecção de metástases linfonodais em comparação à tomografia computadorizada ou à ultrassonografia endoscópica[34]. Estudos a respeito da PET *scanning* têm demonstrado a utilidade do método na avaliação da resposta tumoral ao tratamento neoadjuvante do câncer de esôfago. Presença e extensão do comprometimento linfonodal pré-tratamento, de acordo com a PET *scanning*, parecem ter valor preditivo para resposta à quimiorradioterapia. A PET *scanning* seriada (antes, durante e após a quimiorradioterapia) permite avaliação da resposta do tumor ao tratamento, embora a resposta patológica completa não possa ser avaliada.

O exame de broncoscopia é necessário quando o tumor localiza-se a menos de 25 a 26 cm da arcada dentária superior para excluir a invasão da membrana posterior da traqueia ou fístula traqueoesofágica.

Rastreamento e prevenção

Estratégias de quimioprevenção

Estudos avaliando a quimioprevenção têm sido conduzidos em vários tipos de câncer do trato aerodigestivo, mas não especificamente para câncer de esôfago. Diversos trabalhos avaliaram a utilização de betacaroteno, vitamina A, retinoides e antioxidantes (em particular a N-acetilcisteína) , entretanto, não obtiveram resultados satisfatórios. Resultados de vários estudos sobre quimioprevenção e uso de novos agentes estão em andamento.

Estudos casos-controle têm demonstrado redução significativa no risco de câncer de esôfago, inclusive adenocarcinoma, em usuários ocasionais ou crônicos de aspirina e anti-inflamatórios não hormonais. O mecanismo de ação parece ser a inibição na expressão do COX-2 e na liberação de prostaglandina E2, cuja expressão parece aumentar a progressão de neoplasia no Barrett[20]. Outro mecanismo alternativo na inibição do câncer de esôfago parece ser redução na expressão da 15-lipo-oxigenase-1. A utilização de inibidor seletivo da COX-2 tem demonstrado redução na expressão da COX-2, na liberação da prostaglandina E2 e na proliferação celular no esôfago de Barrett. Estudos experimentais em modelos animais e estudo piloto em humanos de esôfago de Barrett têm demonstrado que o uso de anti-inflamatórios não hormonais seletivos e não seletivos da COX-2 associado à terapia supressora do ácido é promissor na redução do risco de adenocarcinoma[36].

Seguimento do esôfago de Barret e neoplasia intraepitelial

O risco presumido de câncer de esôfago tem motivado criação de programas de vigilância com realização de exames endoscópicos com biópsias para identificar lesões precursoras e câncer precoce do esôfago em pacientes com metaplasia intestinal[33].

A letalidade deste câncer e a falta de eficácia do tratamento (cirúrgico, quimioterápico e radioterápico) são argumentos suficientes para promover a vigilância nos por-

tadores de esôfago de Barrett. Apesar de não existirem estudos randomizados, várias evidências justificam a explicação racional para a conduta. Os pacientes com adenocarcinoma de esôfago identificados em programas de vigilância têm sobrevida mais longa do que os pacientes identificados pela presença de sintomas. Estudos têm demonstrado que o programa de vigilância de esôfago de Barrett apresenta relação custo-benefício equivalente aos programas de vigilância de mama, cólon e câncer de colo uterino. A sobrevida é melhor em casos de adenocarcinomas ressecados precocemente, mas os resultados podem estar mascarados pela evolução natural da doença. Além disso, deve ser lembrada a elevada taxa de mortalidade da esofagectomia, que varia de 3 a 17%, dependendo da experiência do grupo cirúrgico. Outros grupos demonstraram que a vigilância não se justifica pelo grande número de pacientes portadores de esôfago de Barrett não identificados e, portanto, não contemplados; em locais de baixa prevalência, a probabilidade de diagnóstico de câncer é baixa; a principal causa de mortalidade nos pacientes com esôfago de Barrett não é câncer e sim doenças cardiovasculares; os custos são demasiadamente elevados.

O exame endoscópico com biópsias seriadas nos quatro quadrantes a cada 2 cm e das áreas de irregularidade mucosa (úlcera, cicatriz, estenose, subestenose, hiperemia, erosão, elevação ou depressão discreta no relevo), embora limitado pelo fato de não diagnosticar lesões pré-cancerosas e pelo caráter subjetivo de exame anatomopatológico, ainda é considerado padrão de referência na vigilância de câncer no esôfago de Barrett[33].

O intervalo entre o exame endoscópico com biópsias seriadas de seguimento para pacientes sem neoplasia intraepitelial varia conforme os diferentes consensos entre um e três anos, havendo recomendação que seja individualizado para cada paciente[33]. Essa conduta pode ser modificada caso a caso, quando a situação clínica necessitar. Se neoplasia intraepitelial de alto grau for detectada à histologia, sem alteração endoscópica, um novo exame endoscópico com múltiplas biópsias deve ser feito para documentar a extensão da neoplasia intraepitelial de alto grau e excluir a coexistência de câncer. O tratamento da neoplasia intraepitelial de alto grau deve ser individualizado[30].

Alguns investigadores têm sugerido que a ressecção endoscópica da lesão, precedida ou não por ultrassonografia endoscópica, seria a conduta ideal nos casos de neoplasia intraepitelial de alto grau, pois permitiria análise e estadiamento anatomopatológico completo da peça. Técnicas ablativas, como a terapia fotodinâmica, ablação por fotodinâmica, ablação por radiofrequência e plasma de argônio, vem sendo utilizadas para complementar o tratamento.

A confirmação de adenocarcinoma intramucoso e com invasão da camada submucosa, por outro lado, indica a necessidade de tratamento cirúrgico[30]. A ressecção cirúrgica deve ser avaliada em conjunto com o estado geral do paciente, doença de base, aderência ao seguimento endoscópico e experiência da equipe cirúrgica em esofagectomia. Em pacientes com neoplasia intraepitelial de alto grau que não optarem pela ressecção cirúrgica, mas que mudariam de ideia caso câncer fosse diagnosticado, a vigilância endoscopia poderia ser realizada a cada três meses nas duas endoscopias iniciais e a cada seis meses a seguir. O adenocarcinoma pode surgir em pequenas ou grandes áreas de neoplasia intraepitelial de alto grau; e, por isso, a coleta de biópsias deve ser sistemática.

Tratamento do câncer de esôfago

O carcinoma epidermoide de esôfago é uma das neoplasias de pior prognóstico entre os tumores do trato digestivo, e a maioria (90%) é diagnosticada em fase avançada. A taxa de mortalidade por 100 mil pessoas pelo carcinoma epidermoide é de 8, nos Estados Unidos; 12,8, no Brasil; 13, no Japão; 17, na França; e 36, na zona rural da China[7]. Estima-se que em mais de 50% dos pacientes submetidos à intervenção cirúrgica somente medidas paliativas podem ser tomadas por causa da invasão local do tumor para estruturas adjacentes ou pela presença de metástases a distância.

Em cerca de 60% dos pacientes submetidos à exploração cirúrgica, somente 2/3 são submetidos à ressecção. Portanto, mais de 40% dos pacientes necessitarão de tratamento paliativo. De modo geral, as taxas de sobrevida de um e de cinco anos são, aproximadamente, de 18 e 5% respectivamente[7].

Tratamento cirúrgico

A cirurgia permanece a principal forma de tratamento curativo do câncer de esôfago com comprometimento local e locorregional. Por décadas, o procedimento de escolha na ressecção do câncer de esôfago foi a cirurgia de Lewis-Tanner, na qual o tumor, o tecido periesofágico e os adjacentes com linfonodos são ressecados por meio da toracotomia combinada à laparotomia. Uma das maiores desvantagens da esofagectomia radical com linfadenectomia extensa é a elevada taxa de morbidade e mortalidade. A taxa de mortalidade relacionada ao procedimento varia de 1 a 12%, e a taxa de morbidade é bastante elevada, variando de 50 a 60%. A sobrevida pós-operatória a longo prazo é, geralmente, muito baixa[37]. Avanços no tratamento cirúrgico, técnicas de estadiamento, seleção de pacientes e tratamento de suporte nos últimos anos têm resultado em melhora na morbidade e na mortalidade cirúrgica. Mesmo se a intenção não for a cura, uma cirurgia paliativa de derivação pode auxiliar os pacientes com doença avançada e irressecável por aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida.

Existem várias formas de abordagem cirúrgica para o câncer de esôfago, incluindo ressecção transtorácica, trans-hiatal e radical em bloco. Apesar da diferença em relação às vantagens, desvantagens e controvérsias de cada uma delas, não há evidência de melhora de sobrevida com alguma em particular. Os parâmetros que influenciam na escolha da técnica incluem localização do tumor, profundidade de invasão tumoral, presença de invasão linfonodal, estado geral do paciente, tratamento prévio (p. ex., radioterapia ou quimiorradioterapia) e experiência e rotina do serviço e do cirurgião[37].

Atualmente, os autores têm recomendado a esofagectomia trans-hiatal para pacientes com tumores da junção gastroesofágica, exceto se for linfonodo positivo para neoplasia ao nível da carina. Para tumores do terço médio e distal, está indicada a esofagectomia transtorácica, a menos que existam contraindicações. A esofagectomia minimamente invasiva foi proposta pela Universidade de Pittsburgh[38] com emprego de cirurgia torácica vídeo assistida, mobilização intratorácica do esôfago via laparoscópica e anastomose cervical. Piloroplastia e jejunostomia foram realizadas em muitos casos. Os pacientes foram selecionados por meio de tomografia, ultrassonografia endoscópica e estadiamento laparoscópico para confirmar a ressecabilidade tumoral e excluir presença de metástases.

Cânceres irressecáveis do esôfago podem necessitar de procedimentos de derivação utilizando parte de estômago, jejuno ou cólon. O problema principal da derivação cirúrgica é a elevada taxa de morbidade e mortalidade; estando ela, portanto, reservada para pacientes com fístula traqueoesofágica ou para aqueles cujo tratamento clínico conservador tenha falhado. A ressecção paliativa do esôfago cervical requer laringectomia total e esofagectomia (abordagem trans-hiatal).

Tratamento endoscópico do câncer precoce

Carcinoma epidermoide

O tratamento endoscópico curativo está indicado para lesões restritas à mucosa sem metástases linfonodais, menores que 2 cm e que ocupam menos de 50 a 75% da circunferência do órgão. A base para as indicações do tratamento endoscópico provém de dados obtidos por meio de estudos clinicopatológicos de pacientes tratados cirurgicamente. Este tipo de tratamento, quando indicado precisamente, apresenta bons resultados (Quadro 11). O índice de complicações é baixo, a cicatrização é rápida com poucos sintomas no pós-operatório. A qualidade de vida do paciente é preservada, não alterando a capacidade de trabalho, a ingestão alimentar e a atividade normal após o tratamento.

A profundidade de invasão pode ser definida com elevado índice de acerto por um examinador experiente baseado em critérios subjetivos do aspecto macroscópico (Figuras 13 e 14). Entretanto, a avaliação por ultrassonografia endoscópica, em especial realizando o exame sob visão direta com a utilização dos *probes* de alta frequência (20 Mhz), pode auxiliar no diagnóstico diferencial entre tumor mucoso e submucoso em até 80%.

Quadro 11. Indicações para tratamento endoscópico

	Indicação absoluta	Indicação relativa
Profundidade de invasão	Epitélio e intramucoso (até a lâmina própria)	Até a muscular da mucosa e submucosa superficial
Diâmetro	< 3 cm	> 3 cm
Circunferência comprometida	< 3/4	> 3/4
Número de lesões	Até quatro lesões	Mais de cinco lesões
Localização	1/3 médio do esôfago 1/3 inferior do esôfago parede posterolateral	1/3 superior do esôfago Esôfago abdominal Parede anterior

Fonte: adaptado de Makuuchi et al., 1996[39].

A ressecção endoscópica da mucosa (mucosectomia, *strip biopsy, endoscopic mucosal resection*, dissecção submucosa) é o procedimento de escolha para o tratamento do câncer precoce de esôfago, sendo a dissecção submucosa superior às outras técnicas, pois apresenta melhores taxas de recorrência e ressecção em bloco. A possibilidade de avaliar as margens laterais e a profundidade de invasão tornam esse procedimento o método de diagnóstico definitivo. Se as margens estiverem comprometidas, um procedimento adicional pode ser realizado (Figura 15).

Esôfago de Barrett

O tratamento endoscópico do esôfago de Barrett pode ser realizado por meio de três modalidades: mecânica (mucosectomia e dissecção submucosa), térmica, terapia fotodinâmica ou ablação por radiofrequência[33].

O tratamento endoscópico por mucosectomia ou dissecção submucosa desponta, atualmente, como nova opção terapêutica curativa para portadores de neoplasia intraepitelial de alto grau e carcinoma invasivo intramucoso baseado em baixo risco de metástases linfonodais nos casos de adenocarcinoma intramucoso (0%), bons resultados em longo prazo, e baixas morbidade e mortalidade em comparação à esofagectomia tradicional[40]. O método seria ideal para ressecção de lesões localizadas, pois permitiria avaliar o grau de diferenciação, a distinção de infiltração mucosa e submucosa, e avaliar, detalhadamente, as margens profundas e laterais da ressecção. A margem profunda da peça ressecada livre de invasão neoplásica é fundamental no sucesso do procedimento. A margem lateral, em caso de comprometimento, pode ser tratada por meio de ablação endoscópica térmica (*laser*, cautério argônio, *heater probe*) adicional sem prejuízo ao paciente.

Nos casos de neoplasia intraepitelial de alto grau e adenocarcinoma invasivo intramucoso, a terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico tem sido aplicada com sucesso. Lesões com maior profundidade de invasão (submucosas ou mais profundas), todavia, não foram erradicadas[41]. É importante considerar que progressos com novos equipamentos de fototerapia e sensibilizantes permitirão melhor controle da liberação de energia e, em consequência, manejo da profundidade de ablação e menor necessidade de novas aplicações.

A ablação com cautério de argônio erradica neoplasia intraepitelial de baixo e de alto grau, mas restos de glândulas colunares podem permanecer sob o epitélio escamoso neoformado, e desenvolvimento de câncer já foi descrito após a ablação[42]. Atualmente, a ablação térmica tem sido relegada às situações nas quais a mucosectomia é de difícil realização técnica ou na complementação de margens de ressecção.

Figura 13. Proposta para tratamento e acompanhamento em paciente portador de carcinoma epidermoide de esôfago. Lesão hipocorada ao Lugol (iodo-negativa) com diâmetro menor que 3 cm e menor que 50 a 75% da circunferência do órgão, plana (tipo 0-IIa, 0 IIb e 0-IIc).

1. Biópsia revela carcinoma epidermoide limitado à mucosa.
2. O aspecto endoscópico e/ou ecoendoscópico sugere tratar-se de neoplasia intramucosa.
3. Podem ser realizadas mucosectomia ou dissecção submucosa endoscópica.
4. Se o resultado da histopatologia confirmar neoplasia intraepitelial (baixo ou alto grau), carcinoma intramucoso m1, m2 ou m3 com margens profundas e laterais livres, além de ausência de invasão vascular ou linfática, considera-se paciente com ressecção curativa. Há recomendação de exame endoscópico anual.
5. Se o resultado da histopatologia confirmar neoplasia intraepitelial (baixo ou alto grau), carcinoma intramucoso m1, m2 ou m3 com margens profundas livres, mas laterais comprometidas, recomenda-se o exame endoscópico precoce (30 a 60 dias) para reavaliar a existência de lesão residual. Se não for identificada lesão residual, considera-se paciente com critérios de cura incompleta. Há recomendação de exame endoscópico semestral.
6. Se for identificada alguma lesão, pode-se realizar nova ressecção endoscópica.
7. Se o resultado histopatológico apresentar margem profunda comprometida, invasão linfática ou vascular, recomenda-se complementação com ressecção cirúrgica e/ou quimioterapia e radioterapia.
8. Se o aspecto endoscópico ou ecoendoscópico ou resultado histopatológico pós-ressecção endoscópica confirmar carcinoma submucoso sm1, sm2 e sm3, recomenda-se complementação com cirurgia e/ou quimioterapia e radioterapia.

Radioterapia

Radioterapia externa

A radioterapia está limitada, como única modalidade de tratamento, aos pacientes que não podem se submeter ao tratamento cirúrgico por doença irressecável, pacientes cujo tratamento clínico não tenha sido efetivo e naqueles sem condições de tolerar um procedimento cirúrgico ou multimodal. Embora a experiência com pacientes tratados unicamente pela radioterapia seja limitada, a sobrevida de um ano é de 18% e, de cinco anos, de 6%[43]. A radioterapia isolada é usada para aliviar os sintomas de disfagia, com 50% dos pacientes relatando melhora por dois meses ou mais e 15%, por mais de um ano. Na fase aguda, a esofagite actínica pode causar disfagia, e estenoses pela fibrose podem se formar. Complicações pouco frequentes da radioterapia incluem fibrose pulmonar, mielite e queimaduras cutâneas.

As possíveis vantagens da radioterapia neoadjuvante incluem aumento na ressecabilidade, redução na disseminação e aumento na radiossensibilidade como resultado de maior oxigenação das células. No entanto, a radioterapia neoadjuvante não tem mostrado melhora na sobrevida dos pacientes com doença ressecável[44]. A radioterapia adjuvante traz algumas vantagens se for indicada com estadiamento anatomopatológico preciso, pois o tratamento é direcionado para áreas com elevado risco de recidiva. A radioterapia pós-operatória é indicada, usualmente, se as margens cirúrgicas são positivas ou se a ressecção é completa.

Braquiterapia

A radiação intraluminal (braquiterapia) pode atenuar os sintomas causados pelos tumores obstrutivos. Doses mais elevadas de radiação podem ser liberadas por esta técnica sem efeitos colaterais sobre tecidos pulmonar, cardíaco e mediastino. Uma fonte de cobalto-60 é usada com frequência, associada ou não à radioterapia externa, e a duração do tratamento habitual é de duas semanas. A taxa

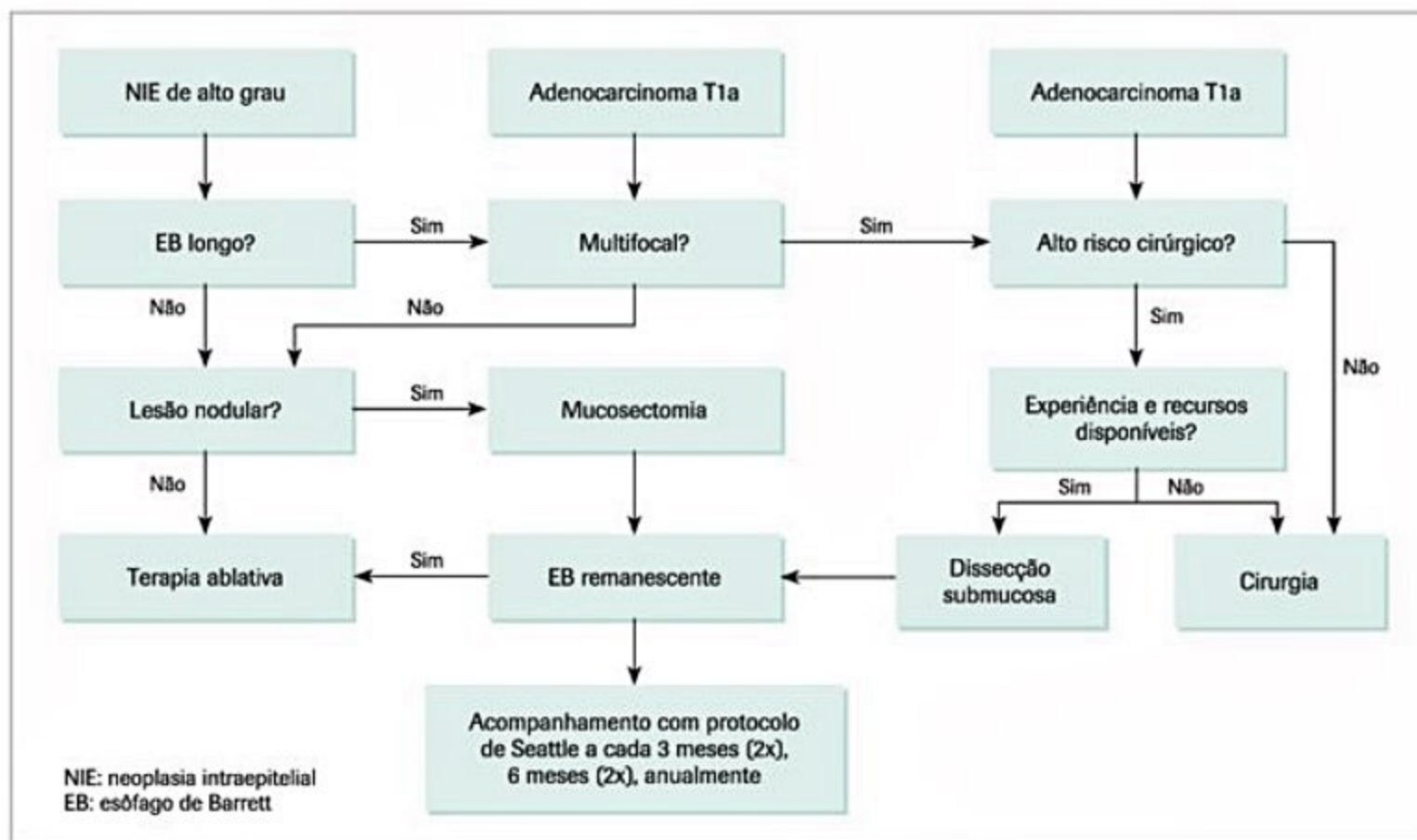



Figura 14. Proposta de tratamento e acompanhamento em paciente com esôfago de Barrett e NIE ou adenocarcinoma precoce.

1. A biópsia revela neoplasia intraepitelial (NIE).
2. Opta-se pela mucosectomia endoscópica.
3. Se o resultado da histopatologia confirmar NIE de baixo grau, com margens profundas e laterais livres, considera-se o paciente com critérios de cura completa. Há recomendação de seguimento com exame endoscópico anual.
4. Se o resultado da histopatologia confirmar NIE de baixo grau, com margens profundas livres e laterais comprometidas, recomenda-se exame endoscópico precoce (30 a 60 dias) para reavaliar a existência de lesão residual. Se não for identificada lesão residual, considera-se o paciente com critérios de cura incompleta. Há recomendação de seguimento semestral.
5. Se for identificada alguma lesão, pode-se realizar nova mucosectomia endoscópica.
6. Se o resultado da histopatologia confirmar NIE de alto grau, com margens laterais e profundas livres, considera-se o paciente com critérios de cura completa. Há recomendação de seguimento anual.
7. Se o resultado da histopatologia confirmar NIE de alto grau, com margens profundas livres e laterais comprometidas, recomenda-se exame endoscópico precoce (30 a 60 dias) para reavaliar a existência de lesão residual. Se não for identificada lesão residual, considera-se o paciente com critérios de cura incompleta. Há recomendação de seguimento semestral.
8. Se for identificada alguma lesão, pode-se realizar nova mucosectomia endoscópica.

de resposta parcial e completa à braquiterapia varia de 74 a 85% e 9 a 53%, respectivamente. Muitos pacientes relatam melhora subjetiva imediata após braquiterapia. As complicações da braquiterapia incluem úlceras, estenoses e fístula traqueoesofágica em mais de 25% dos pacientes[44].

Outros tipos de tratamento

A experiência com novos agentes e outras formas de tratamento em pacientes com câncer de esôfago permanece limitada, apesar dessas formas de tratamento terem sido empregadas com sucesso em outros tipos de câncer.

Tratamento paliativo

Considerando-se o fato de que menos de 50% dos pacientes são efetivamente candidatos para tratamento curativo após estadiamento e avaliação pré-operatórias de comorbidades, algum procedimento paliativo é sempre necessário. Nesses pacientes, o objetivo principal é o alívio dos sintomas da maneira mais rápida, efetiva e simples possível, com o mínimo de efeitos colaterais. O tratamento paliativo é frequentemente necessário para aliviar a disfagia por meio de recanalização da luz do esôfago ou redução da massa tumoral.

Diversas técnicas podem ser usadas: radioterapia, braquiterapia, dilatação, inserção de prótese metálica autoexpansível, *laser*-terapia, terapia fotodinâmica e injeções locais de álcool absoluto e quimioterápicos[45]. Dilatação endoscópica pode ser empregada para aliviar a estenose e está associada à baixa taxa de complicações; entretanto, repetições de dilatação geralmente são necessárias. O uso de próteses metálicas autoexpansíveis pode ser uma boa opção para manter a permeabilidade do esôfago.

As próteses metálicas autoexpansíveis têm sido usadas para o tratamento paliativo da disfagia. As maiores vantagens sobre as próteses de plástico incluem a neces-

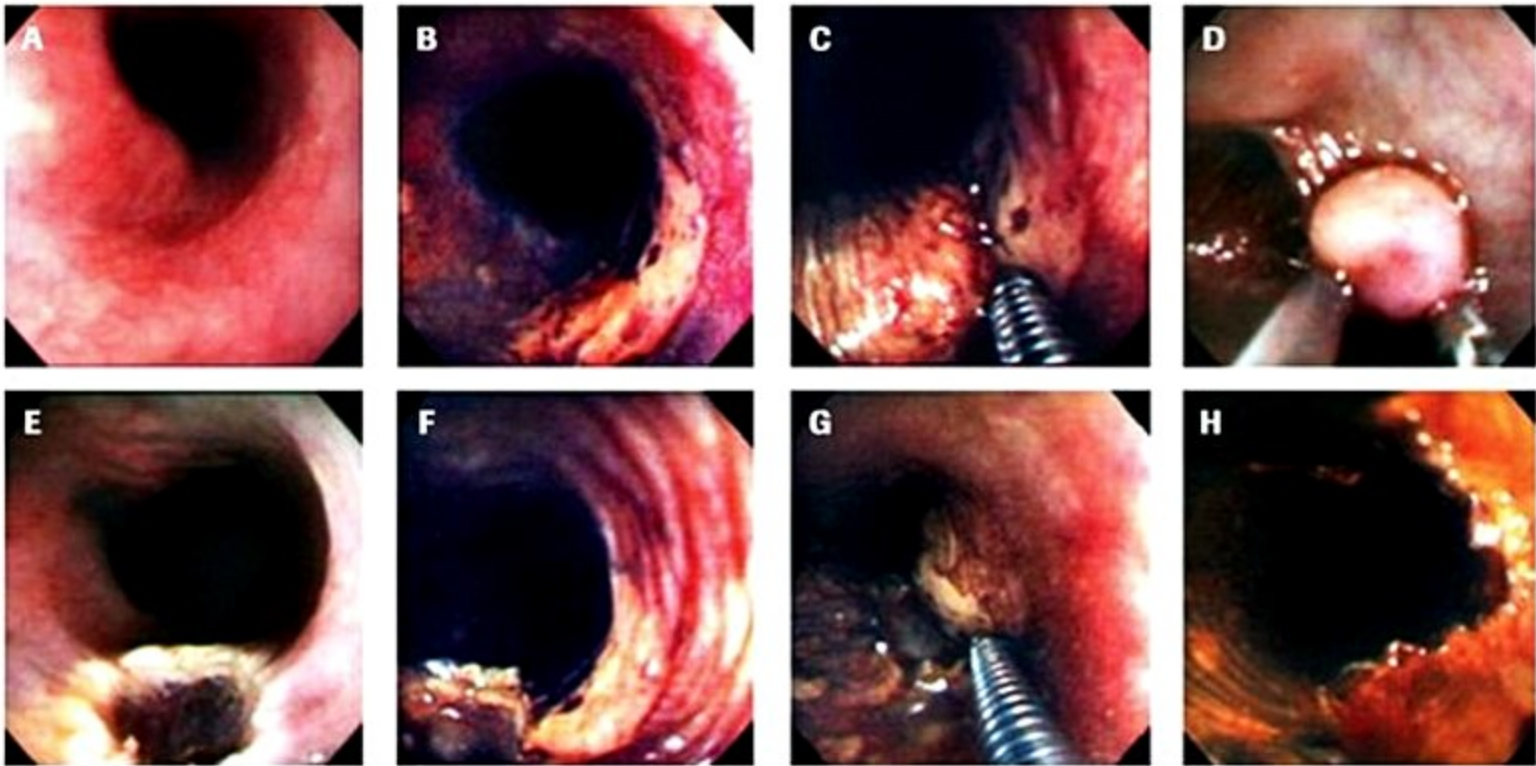



Figura 15. Tratamento endoscópico do carcinoma epidermoide do esôfago. A: Endoscopia digestiva alta: irregularidade mucosa com hiperemia. B: Cromoendoscopia com Lugol a 2%: área hipocorada de 1,5 cm de diâmetro. C: Injeção de solução com adrenalina na cama da submucosa. D: Ressecção com alça. E: Primeira etapa concluída. F: Avaliação das margens pela cromoendoscopia com lugol a 2%. G: Nova injeção de solução com adrenalina na cama da submucosa. H: Conclusão.

sidade de dilatação mínima antes do posicionamento, o pequeno diâmetro dos cateteres de introdução e o grande diâmetro obtido, resultando em boa capacidade de deglutição. A taxa de sucesso na colocação da prótese é próxima a 100%. As complicações decorrentes da introdução da prótese são pneumonia aspirativa, dor torácica, perfuração e sangramento. Existem outras complicações que podem ocorrer tardiamente após introdução da prótese, como sangramento, fístula, refluxo gastroesofágico, migração da prótese e obstrução por comida ou por crescimento do tumor[46].

O potencial da terapia fotodinâmica deve ser assinalado. Um agente fotossensibilizante é administrado via intravenosa, o porfímero de sódio (aprovado pela Food and Drug Administration para uso no tratamento paliativo do câncer de esôfago). A seguir, uma luz com comprimento de onda específico (630 nm) é exposta sobre o tumor. Nos casos de neoplasia intraepitelial de alto grau e adenocarcinoma invasivo intramucoso, a terapia fotodinâmica com ácido 5-aminolevulínico tem sido aplicada com sucesso, embora lesões com maior profundidade de invasão (submucosas ou mais profundas) não tenham sido erradicadas. É importante considerar, destarte, que progressos com novos equipamentos de fototerapia e sensibilizantes permitirão melhor controle da liberação de energia e, em consequência, manejo da profundidade de ablação e menor necessidade de novas aplicações.

Doença metastática

Para o tratamento das metástases a distância, a quimioterapia sistêmica com terapia tripla (paclitaxel/carboplatina, cisplatina/fluoropirimidina e oxaliplatina/fluoracil) tem apresentado resultados promissores.

Considerações finais

Os tumores benignos do esôfago são didaticamente classificados em tumores epiteliais, lesões pseudotumorais e tumores submucosos. As lesões, geralmente, são achados de exame endoscópico em indivíduos investigados por sintomas não relacionados ao tumor. O leiomioma do esôfago é a lesão benigna mais frequente. Em relação aos tumores malignos do esôfago, destacam-se carcinoma epidermoide e adenocarcinoma.

O carcinoma epidermoide ocorre com maior frequência entre a sétima e a oitava década de vida, no sexo masculino e na raça negra. Entre os fatores de risco, destacam-se o consumo de tabaco, etanol e bebidas quentes, a injúria por soda cáustica, a acalasia, a radioterapia, a neoplasia primária de cabeça e pescoço, a tilose, a síndrome de Plummer-Vinson, a esclerodermia, o HPV, o vírus Epstein-Barr e os fatores dietéticos como deficiência de vitaminas e minerais.

O carcinoma epidermoide é uma das neoplasias de pior prognóstico e, geralmente, é diagnosticado já em fase avançada. É importante realizar diagnóstico o mais precocemente possível, pois é o fator mais importante na sobrevida.

O adenocarcinoma do esôfago acomete com maior frequência indivíduos do sexo masculino, caucasianos e com idade acima de 50 anos; e o esôfago de Barrett é considerado seu precursor mais importante.

Na fase inicial, os tumores malignos do esôfago são assintomáticos. O sintoma mais comum é a disfagia, porém só aparece quando cerca de um terço da luz do órgão está comprometida. O emagrecimento é outra manifestação que indica doença avançada. O exame físico é inespecífico e o diagnóstico é realizado por meio de exame de endoscopia digestiva alta com biópsias.

O diagnóstico de neoplasia em fase precoce pode modificar positivamente o prognóstico. Atenção especial aos portadores de fatores de risco, sugerindo a realização de exame de endoscopia digestiva com cromoscopia. Nos casos de risco para carcinoma epidermoide, o corante de escolha é a solução de Lugol e, em caso de adenocarcinoma, está indicado o azul de metileno, com o intuito de facilitar a detecção de alterações mínimas da mucosa e direcionar a coleta de biópsias. A melhor sobrevida depende, fundamentalmente, do diagnóstico em estadiamento precoce, seguido da ressecção do tumor.

O estadiamento inclui a avaliação do tórax e do abdome por exame de tomografia computadorizada, complementada ou não por ultrassonografia endoscópica e tomografia com emissão de pósitrons (PET), a fim de definir a extensão do tumor, o comprometimento de órgãos adjacentes e possíveis linfonodos.

Após o estadiamento define-se qual o tratamento adequado. Nos casos suspeitos de neoplasia precoce com diâmetro < 3 cm, circunferência comprometida até 3/4 do total e menos de quatro lesões, pode-se realizar tratamento curativo por ressecção endoscópica.

A ressecção cirúrgica e a linfadenectomia são indicadas nos casos em que não há comprometimento de órgãos adjacentes e podem ser seguidas ou não de radioterapia ou quimioterapia. Nos casos de tumor irressecável, pode-se optar pela derivação cirúrgica, bem como quimioterapia, radioterapia, colocação de próteses endoscópicas e terapia fotodinâmica.

Referências bibliográficas

1. Fléjou JF, Odze RD, Montgomery E, Chandrasoma P, Höfler H, Boffetta P, Spechler SJ. Adenocarcinoma of the oesophagus. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.). WHO Classification of tumours of the digestive system, 4th ed. IARC, Lyon, 2010; p.25-31.
2. Choong CK, Meyers BF. Benign esophageal tumors: introduction, incidence, classification, and clinical features. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2003;15:3-8.
3. Baba RB, Maluf Filho F, Moura EGH, Hashimoto CL. Tumores benignos do esôfago. In: Sakai P, Ishioka S, Maluf Filho F. Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. São Paulo: Atheneu; 1999.
4. Jang KM, Lee KS, Lee SJ, Kim EA, Kim TS, Han D, Shim YM. The spectrum of benign esophageal lesions: imaging findings. Korean J Radiol. 2002;3:199-210.
5. Rocha LCM. Lesões benignas subepiteliais. In: SOBED – Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. Endoscopia gastrointestinal terapêutica. São Paulo: Tecmedd; 2006.
6. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
7. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil – Registros de base populacional. Disponível em: http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.
8. Klumpp TR, Macdonald JS. Esophageal cancer: epidemiology and pathology. In: Ahlgren J, Macdonald J. Gastrointestinal Oncology. Philadelphia: Lippincott; 1992.
9. Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? Semin Radiat Oncol. 2006;17:38-44.
10. Shimizu M, Zaninotto G, Nagata K, Graham DY, Gregory Y, Lauwers GY. Esophageal squamous cell carcinoma with special reference to its early stage. Best Prac & Res Clin Gastroenterol. 2013;26:171-186.
11. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. Semin Radiat Oncol. 2007;17:2-9.
12. Michels FAZ, Simon A, Sconza IAC, Veneziano DB, Latorre MRDO. Câncer em São Paulo 1997-2008: incidência, mortalidade e tendência de câncer no município de São Paulo. Registro de Câncer de São Paulo. 2011:27-63.
13. Muto M. Endoscopic diagnostic strategy of superficial esophageal squamous cell carcinoma. Digest Endocy. 2013;25(Suppl.1):1-6
14. Chuong JJH, Dubovik S, McCallum RW. Achalasia as a risk factor for esophageal carcinoma: a reappraisal. Dig Dis Sci. 1984;29:1105.
15. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. Am J Gastroenterol. 2005;100:275-82.
16. Ashworth MT, Nash JRG, Ellis A, Day DW. Abnormalities of differentiation and maturation in the oesophageal squamous epithelium of patients with tylosis: morphological features. Histopathol. 1991;19:303.
17. Larsson L-G, Sandström A, Westling P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. Cancer Res. 1975;35:3308.
18. Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. Cancer. 1980;45:2655.
19. Ogino T, Kato H, Tsukiyama I, Akine Y, Egawa S, Tachimori Y, et al. Radiation-induced carcinoma of the esophagus. Acta Oncol. 1992;31:475.
20. Conio M, Cameron AJ, Romero Y, Branch CD, Schleck CD, Burgart LJ, et al. Secular trends in the epidemiology and outcome of Barrett's oesophagus in Olmsted County Minnesota. Gut. 2001;48:304-9.
21. Triadafilopoulos G. Management of Barrett's esophagus with and without dysplasia. Scand J Gastroenterol. 2003;237(suppl):40-6.
22. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? Gut. 2005;54:i1-5.
23. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. Cancer. 1995; 76:928-34.
24. Sampliner RE. Cancer prevention: endoscopic therapy of Barrett's and chemoprevention. In: Endoscopy oncology: gastrointestinal endoscopy and cancer management. ASGE Annual Postgraduate Course. 2002.
25. Canto MIF, Setrakian S, Willis JE, Chak A, Petras RE, Sivak MV. Methylene blue staining of dysplastic and non dysplastic Barrett's esophagus: an in vivo and ex vivo study. Endoscopy. 2001;33:391-400.
26. Van Dam J. Image enhancement: magnification endoscopy, light technology and chromoendoscopy. In: Endoscopy oncology: gastrointestinal endoscopy and cancer management. ASGE Annual Postgraduate Course, 2002.
27. Wallace MB, Perelman LT, Backman V, Crawford JM, Fitzmaurice M, Seiler M, et al. Endoscopic detection of dysplasia in patients with Barrett's esophagus using light scattering spectroscopy. Gastroenterol. 2000;119:677-82.
28. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, Haber MM, Lamps LW, Lauwers GY, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. Hum Pathol. 2001;32:379-88.
29. Dixon MD. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. Gut. 2002;51:130-1.
30. Gabbert HE, Shimoda T, Hainaut P, Nakamura Y, Field JK, Inoue H. Tumours of the oesophagus. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC; 2000.
31. Werner M, et al. Adenocarcinoma of the oesophagus. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC; 2000.
32. Sugimachi K, Ikebe M, Kitamura K, Toh Y, Matsuda H, Kuwano H. Long term results of esophagectomy for early esophageal carcinoma. Hepatogastroenterol. 1993;40:203-6.
33. Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus: the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 1998;93:1028.
34. Von Rahden BHA, Stein HJ. Staging and treatment of advanced esophageal cancer. Curr Op Gastroenterol. 2005;21:472-7.
35. Leonard GD, Kelsen DP, Allegra CJ. Esophageal Cancer. In: Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
36. Buttar NS, Wang KK, Leontovich O, Westcott JY, Pacifico RJ, Anderson MA, et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus. Gastroenterol. 2002;122:1101-12.
37. Van Lanschot JJB. Extent of surgical resection. Proceedings cancer of esophagus and gastric cardia: from gene to cure. Amsterdam: European Cancer Centre, 2002 (abstract S41).
38. Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, et al. Minimally invasive esophagectomy (MIE): outcomes in 222 cases. Ann Surg. 2003;238(4):486-94.
39. Makuuchi, H. Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer- indications and techniques. Digestive Endoscopy. 1996;8:175-9.
40. Ell C, May A, Gossner L, Pech O, Günter E, Mayer G, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. Gastroenterol. 2001;118:670-7.

41. Gossner L, Stolte M, Sroka R, Rick K, May A, Hahn EG, et al. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. Gastroenterol. 1998;114(3):447-55.
42. Van Laethem JL, Peny MO, Salmon I, Cremer M, Devière J. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelization of Barrett's esophagus. Gut. 2000;46:574-7.
43. Fisher SA, Brady LW. Esophagus. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and practice of radiation oncology. Philadelphia: JB Lippincott; 1992.
44. Hareyama M, Nishio M, Kagami Y, Narimatsu N, Saito A, Sakurai T. Intracavitary brachytherapy combined with external-beam irradiation for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;24:235.
45. Brown SG. Palliative modalities for treatment of advanced esophageal cancer; ablative therapies. Proceedings cancer of esophagus and gastric cardia: from gene to cure. Amsterdam: European Cancer Centre; 2002 (abstract S52).
46. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere A, Huang Y, Patel P, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 1998;16:1826.

30 Tumores do Estômago

Ricardo Paes Barreto Ferreira
Jaime Natan Eisig
Vitor de Souza Medeiros
Cláudio Lyoiti Hashimoto

SUMÁRIO

Introdução

O câncer gástrico continua sendo uma importante causa de mortalidade. Nas fases iniciais, as queixas clínicas são inexistentes ou, quando manifestas, são inespecíficas, muitas vezes interpretadas como dispepsia funcional e tratadas com medicamentos antissecretores. A melhora clínica inicial pode retardar a realização da endoscopia, frustrando o diagnóstico em fases menos avançadas da doença. Qualquer que seja sua natureza histopatológica, as chances de cura do câncer gástrico precoce são altas. Já em estadiamento avançado, o prognóstico é, habitualmente, ruim. Quimioterapia e radioterapia perioperatórias têm demonstrado progressos lentamente cumulativos.

Os tumores benignos do estômago compreendem lesões gástricas de diferentes características histopatológicas. Avanços nas técnicas de terapêutica endoscópica e a maior acessibilidade desse método em nosso meio têm possibilitado o diagnóstico cada vez mais frequente e o tratamento de forma eficiente e minimamente invasivo das lesões polipoides gástricas.

Adenocarcinoma gástrico

Introdução

Os tumores malignos correspondem à maioria das neoplasias do estômago, sendo o adenocarcinoma (CG) responsável por 90 a 95% delas, apresentando diferenças importantes em relação ao linfoma, o segundo tumor maligno primário mais frequente, e às demais neoplasias gástricas.

Epidemiologia

O câncer de estômago figura como a quarta causa mais comum de câncer no mundo. Em homens, a incidência, em geral, é duas vezes maior que em mulheres. Apesar de ser a segunda causa de mortalidade por câncer, em ambos os sexos, a tendência temporal mostra um declínio progressivo de sua incidência e mortalidade, especialmente nos países desenvolvidos. Cogita-se que a queda na frequência do CG deve-se em parte ao reconhecimento dos principais fatores de risco, como a infecção pelo *Helicobacter pylori* e fatores dietéticos e ambientais, como as nitrosaminas e alimentos defumados e salgados. É importante destacar que, em países em desenvolvimento, a incidência persiste elevada, onde são registrados mais de 70% de todos os casos[1].

As últimas estimativas mundiais apontam para o surgimento de cerca de 1 milhão de casos novos em cada ano, com 60% de mortalidade. Convém mencionar a expressiva diferença de sobrevida entre o CG em estadiamento precoce, com quase 97% dos pacientes vivos após cinco anos, em contraste com apenas 20% aos pacientes em estadiamento avançado[1].

A distribuição mundial do CG é muito variável, com elevada incidência no Japão, China, Coreia e Chile, em alguns países do Leste Europeu e em algumas regiões da América Latina. No Brasil[1], o número de casos novos estimados para 2014 era de 12.870 em homens e 7.520 em mulheres, que correspondem a um risco estimado de 13,19 casos novos a cada 100 mil homens e 7,41 a cada 100 mil mulheres[1] (Tabela 1).

Observam-se diferenças regionais da distribuição dessa neoplasia no país. Considerando-se o total de tumores, exceto os de pele não melanoma, o câncer de estômago em homens é o segundo mais frequente nas Regiões Norte (11,10/100.000) e Nordeste (10,25/100.000). Nas Regiões Sul (16,07/100.000) e Centro-Oeste (10,88/100.000), é o quarto. Já a Região Sudeste (14,99/100.000) ocupa a quinta posição. Para as mulheres, é o terceiro mais frequente na Região Norte (5,91/100.000). Nas Regiões Sudeste

Tabela 1. Estimativas para o ano de 2014 das taxas brutas de incidência por 100 habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*

Localização primária da neoplasia maligna	Estimativa dos casos novos							
	Homens				Mulheres			
	Estado		Capitais		Estado		Capitais	
	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta	Casos	Taxa bruta
Próstata	68.800	70,42	17.540	82,93	–	–	–	–
Mama feminina	–	–	–	–	57.120	56,09	19.170	80,67
Colo do útero	–	–	–	–	15.590	15,33	4.530	19,20
Traqueia, brônquio e pulmão	16.400	16,79	4.000	18,93	10.930	10,75	3.080	13,06
Cólon e reto	15.070	15,44	4.860	22,91	17.530	17,24	5.650	23,82
Estômago	12.870	13,19	2.770	13,07	7.520	7,41	2.010	8,44
Cavidade oral	11.280	11,54	2.220	10,40	4.010	3,92	1.050	4,32
Laringe	6.870	7,03	1.460	6,99	770	0,75	370	1,26
Bexiga	6.750	6,89	1.910	8,91	2.190	2,15	730	2,97
Esôfago	8.010	8,18	1.460	6,76	2.770	2,70	540	0,00
Ovário	–	–	–	–	5.680	5,58	2.270	9,62
Linfoma de Hodgkin	1.300	1,28	410	5,72	880	0,83	420	8,64
Linfoma não Hodgkin	4.940	5,04	1.490	6,87	4.850	4,77	1.680	7,06
Glândula tireoide	1.150	1,15	470	1,76	8.050	7,91	2.160	9,08
Sistema nervoso central	4.960	5,07	1.240	5,81	4.130	4,05	1.370	5,81
Leucemias	5.050	5,20	1.250	5,78	4.320	4,24	1.250	5,15
Corpo do útero	–	–	–	–	5.900	5,79	2.690	11,24
Pele (melanoma)	2.960	3,03	950	4,33	2.930	2,85	1.150	4,57
Outras localizações	37.520	38,40	9.070	42,86	35.350	34,73	8.590	36,49
Subtotal	203.930	208,77	51.100	241,30	190.520	187,13	58.710	248,46
Pele não melanoma	98.420	100,75	19.650	92,72	83.710	82,24	22.540	95,26
Todas as neoplasias	302.350	309,53	70.750	334,08	274.230	269,35	81.250	343,85

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

(8,20/100.000) e Nordeste (6,39/100.000), ocupa a quinta posição. Nas Regiões Sul (8,43/100.000) e Centro-Oeste (6,32/100.000), é o sexto em frequência[1].

Classificação

O CG é classificado segundo Lauren em duas categorias[2] (Figura 1). O tipo intestinal assemelha-se à mucosa do intestino delgado, é mais frequente em homens de idade avançada, localiza-se principalmente na porção distal do estômago (antro), não está associado a grupos sanguíneos e predomina em populações nas quais o CG é endêmico. Está, ainda, relacionado à presença de gastrite crônica, com atrofia, metaplasia intestinal e displasia epitelial antecedendo o aparecimento do câncer.

O tipo difuso é constituído por células isoladas e parece estar associado a fatores genéticos, em detrimento a fatores ambientais e dietéticos. Localiza-se principalmente no estômago proximal (fundo gástrico e cárdia), acomete igualmente ambos os sexos e é mais comum em jovens. É menos frequente que o tipo intestinal, entretanto, apresenta um pior prognóstico e, aparentemente, não guarda relação com a gastrite atrófica.

Etiologia

Nenhum fator etiológico isolado tem sido considerado causa direta do CG, embora algumas associações tenham sido observadas.

Fatores ambientais e dietéticos

Estudos têm observado que o fumo pode provocar displasia e outras lesões pré-malignas na mucosa gástrica, elevando o risco de câncer em 1,5 a 3 vezes, principalmente quando associado à infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)[3], entretanto, a associação entre alcoolismo e CG não tem sido demonstrada.

A influência da dieta no desenvolvimento do CG vem sendo muito estudada. Dietas ricas em sal, alimentos defumados ou precariamente conservados, com conteúdo elevado de nitratos, nitritos e aminas secundárias, têm sido associadas a aumento de risco para CG. O consumo habitual desses alimentos causaria a gastrite crônica atrófica e modificações do ambiente gástrico (pH, supercrescimento bacteriano), que favoreceriam a produção de compostos N-nitrosos cujo papel carcinogênico é conhecido fator de risco. Essa conversão seria resultado da ação de bactérias que colonizam estômagos atróficos com hipocloridria.

Dietas ricas em frutas e vegetais parecem reduzir o risco pelo efeito antioxidante do betacaroteno e do ácido ascórbico. Este último parece atuar na redução da conversão de nitritos em nitrosaminas. Elementos constitutivos, como cálcio e vitaminas A e C, parecem ser protetores da mucosa gástrica por seu efeito na redução da formação de compostos N-nitrosos[4].

Grupo sanguíneo e fatores genéticos

Numerosos estudos indicam que pacientes do grupo sanguíneo A têm maior predisposição a desenvolver CG (até 20% a mais que os grupos O, B e AB). Possivelmente essa associação não seja relacionada com os antígenos do grupo sanguíneo propriamente dito, mas pelo efeito dos genes estreitamente associados a eles[5].

A consanguinidade parece aumentar a incidência de CG observada na população geral. Pais e filhos de pacientes com CG têm risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver esse tipo de câncer do que a população em geral, embora os mecanismos genéticos familiares envolvidos não sejam tão relevantes quanto os observados no câncer de colón.

Tem-se demonstrado a participação de vários genes na carcinogênese gástrica, seja por mutação (ras, APC, p53), deleção (APC, p53, DCC, E-caderina), transcrição anormal (CD44) ou amplificação (erbB, C-erbb2, K-sam, c-met). Mutações do gene p53 estão entre as mais comumente encontradas nos tumores em humanos. O gene p53 atua no ciclo celular, interrompendo a divisão celular e estimulando a apoptose quando há um dano no DNA celular durante a replicação. É, por isso, denominado o guardião do genoma. Tal função é perdida por mutações de ponto ou deleção do gene alelo. Muitos estudos têm

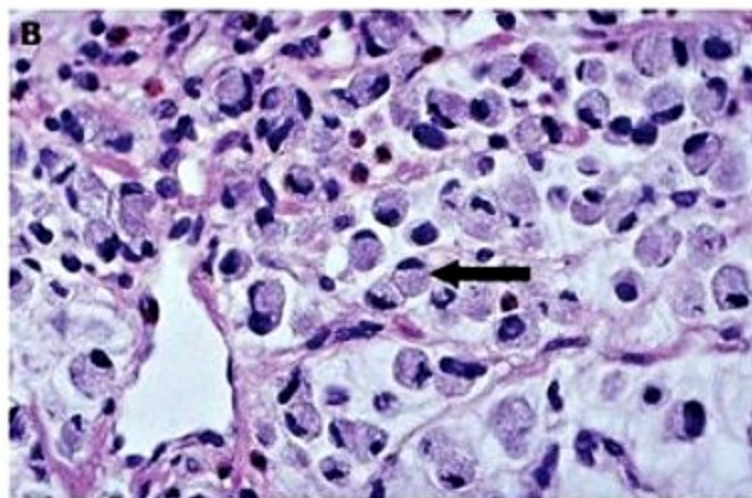
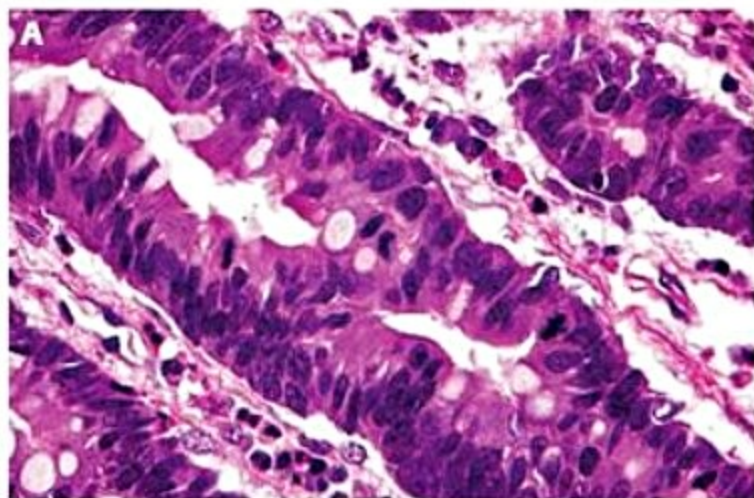



Figura 1. Fotomicroscopia de histologia no câncer gástrico, segundo a classificação de Lauren. A: tipo intestinal, semelhante à mucosa do intestino delgado. B: tipo difuso, com células em anel de sinete (seta).

demonstrado aumento da expressão do p53 ou sua mutação no CG[6].

Fatores socioeconômicos

Condições sanitárias e de higiene precárias, superpopulação, desnutrição e conservação inadequada de alimentos são considerados fatores importantes no desenvolvimento do CG, uma vez que colaboram para o aporte inadequado de fatores protetores contra a doença[7].

Condições pré-cancerosas

Gastrite crônica atrófica (GCA) e metaplasia intestinal (MI)

A gastrite atrófica usualmente começa com um processo multifocal no estômago distal, que progride continuamente ao longo de 2 a 3 décadas, evoluindo com coalescência dos focos de atrofia, resultando em hipocloridria e finalmente acloridria. Sabe-se que a prevalência da GCA apresenta relação direta com a incidência de CG, frequentemente precedendo seu aparecimento. Estima-se que cerca de 10% dos pacientes com GCA acompanhados por cinco anos desenvolverão CG, o que representa um risco de cancerização dez vezes superior ao da população em geral[8].

A metaplasia intestinal representa, portanto, uma etapa intermediária na gênese do CG, em especial a metaplasia intestinal do tipo III, com células tipo caliciformes e coloração positiva para sulfomucinas. Indivíduos com MI tipo III têm elevada propensão a desenvolver CG, alertando que a detecção dessa condição é um importante marcador para CG[9].

Estômago operado

Estudos de acompanhamento têm demonstrado que a gastrectomia parcial, especialmente a antrectomia com anastomose à Billroth II, antigamente realizada para o tratamento de doenças benignas do estômago (úlcera péptica), aumenta em 2 a 6 vezes o risco de CG. Nessa condição, a alcalinização do pH gástrico em virtude do refluxo duodenogástrico acelera o desenvolvimento de GCA, favorecendo o supercrescimento bacteriano e a conversão de nitritos em nitrosaminas carcinogênicas. Recomenda-se controle endoscópico periódico com biópsias múltiplas da boca anastomótica, para detecção de câncer precoce, mesmo sem lesões visíveis ao exame endoscópico, a partir de dez anos após gastrectomias[10].

Anemia perniciosa

Anemia perniciosa, condição clínica associada à gastrite crônica atrófica autoimune, apresenta risco 2 a 6 vezes maior de desenvolvimento do câncer gástrico do tipo intestinal. Esse risco tende a variar, especialmente com a duração da doença[11].

Pólipos gástricos

Os pólipos gástricos podem ser hiperplásicos ou adenomatosos, sendo estes últimos os com maior potencial de malignização, principalmente relacionado a seu tamanho (> 2 cm) e presença de displasia. Ocorrem com maior frequência entre 50 e 70 anos de idade, com pouca sintomatologia, podendo ser apenas um achado endoscópico. Pacientes que apresentam pólipos sésseis, maiores que 2,0 cm, adenomas múltiplos e casos de polipose difusa devem ter as lesões ressecadas para confirmação histopatológica.

Infecção pelo H. pylori

Estima-se que 50% da população mundial esteja infectada pelo microrganismo e a prevalência da infecção de países em desenvolvimento atinja 70 a 90% da população[12].

Inúmeros estudos indicam que a infecção pelo *H. pylori* associa-se a aumento do risco de desenvolvimento de CG[13,14]. Uma metanálise com 1.228 casos de câncer gástrico mostrou que pessoas infectadas pelo *H. pylori* apresentam pelo menos um risco relativo seis vezes maior de desenvolver adenocarcinoma gástrico em comparação a indivíduos não infectados[15].

Essas evidências apontam o *H. pylori* como carcinógeno tipo I para o CG segundo a OMS, ou seja, não é a causa direta do tumor, mas um promotor que predispõe ao seu surgimento[16]. Estudos pela técnica de PCR (*polimerase chain reaction*) têm mostrado diferentes cepas de *H. pylori*, com intensidade variada de patogenicidade. As cepas consideradas virulentas e mais comumente observadas no CG são as que expressam o gene *cagA*[13].

Há vários mecanismos descritos em relação ao papel do *H. pylori* na carcinogênese gástrica. Sua participação no aparecimento de mutações ocorreria tanto pela indução de gastrite crônica, com produção de radicais livres, quanto pelo desenvolvimento da atrofia e, consequentemente, de hipocloridria e aumento de nitrosaminas carcinogênicas. Estas estariam aumentadas, ainda, pela redução de ácido ascórbico no suco gástrico, considerado potente agente antioxidante. O ácido ascórbico diminui a formação de radicais livres, reduz a concentração de nitritos expostos ao óxido nítrico na luz gástrica, prevenindo, assim, a formação de nitrosaminas. Diferentes estudos observaram que indivíduos infectados apresentam menores concentrações de ácido ascórbico no suco gástrico, contudo, a eliminação da bactéria resulta na elevação dos níveis a valores semelhantes aos controles *H. pylori* negativos. O *H. pylori* pode atuar diretamente sobre a mucosa gástrica por meio de toxinas, proteases, urease e amônia. Existem, também, evidências de que o *H. pylori* seria capaz de produzir apoptose, ou seja, a morte celular programada, contribuindo para o aumento da proliferação celular epitelial.

Um paradoxo na infecção pelo *H. pylori* é a ocorrência de desfechos clínicos divergentes: alguns indivíduos desenvolvem úlcera duodenal ou câncer gástrico, enquanto a maioria não apresenta nenhum sintoma significativo. A resposta do hospedeiro à agressão pela bactéria certamente contribui para a carcinogênese gástrica. Estudos avaliando o efeito da presença de polimorfismos nos genes que codificam a interleucina 1 (IL-1) e a fisiologia gástrica identificaram dois genótipos pró-inflamatórios

da IL-1: IL-1B 31T+ e IL-IRN*2. Estas interleucinas são capazes de aumentar a resposta hipoclorídrica crônica à infecção pelo *H. pylori* e o risco de CG, presumivelmente por alterar os níveis de IL-1 no estômago[17].

Logo, a participação do *H. pylori* na carcinogênese gástrica ocorre de várias formas: causando gastrite crônica, por suprimir importantes defesas do hospedeiro, por induzir a produção de agentes mutagênicos e pela promoção de proliferação celular. Quanto mais prolongada for a duração da infecção, maior será a probabilidade de ocorrência de reparações inadequadas, mutações, displasia e, finalmente, CG. Assim, indivíduos infectados precocemente na infância constituiriam um grupo de risco para o CG, especialmente quando a infecção se associa a outros fatores ambientais, como dietas com elevadas concentrações de carcinógenos e baixos teores de antioxidantes e, naturalmente, pela maior suscetibilidade individual, determinada por fatores como sexo, grupo sanguíneo, variação individual de reparação de DNA e concentrações de tióis celulares, entre outros (Figura 2).

Quadro clínico

O CG não produz sintomas específicos. O câncer precoce pode evoluir completamente assintomático. A análise de pacientes com CG precoce submetidos à gastrectomia no HCFMUSP[18] revelou que apenas 6,2% eram assintomáticos no momento do diagnóstico. Esse fato pode ser explicado pela baixa renda da população, justamente a faixa cuja incidência dessa neoplasia é maior, associado à desinformação sobre riscos e sintomas, à deficiência da rede pública de assistência à saúde e, por conseguinte, à dificuldade de acesso a um exame de endoscopia do aparelho digestivo alto. Nesse mesmo estudo, observou-se que 83,4% dos pacientes apresentavam sintomas ligados ao trato digestivo superior.

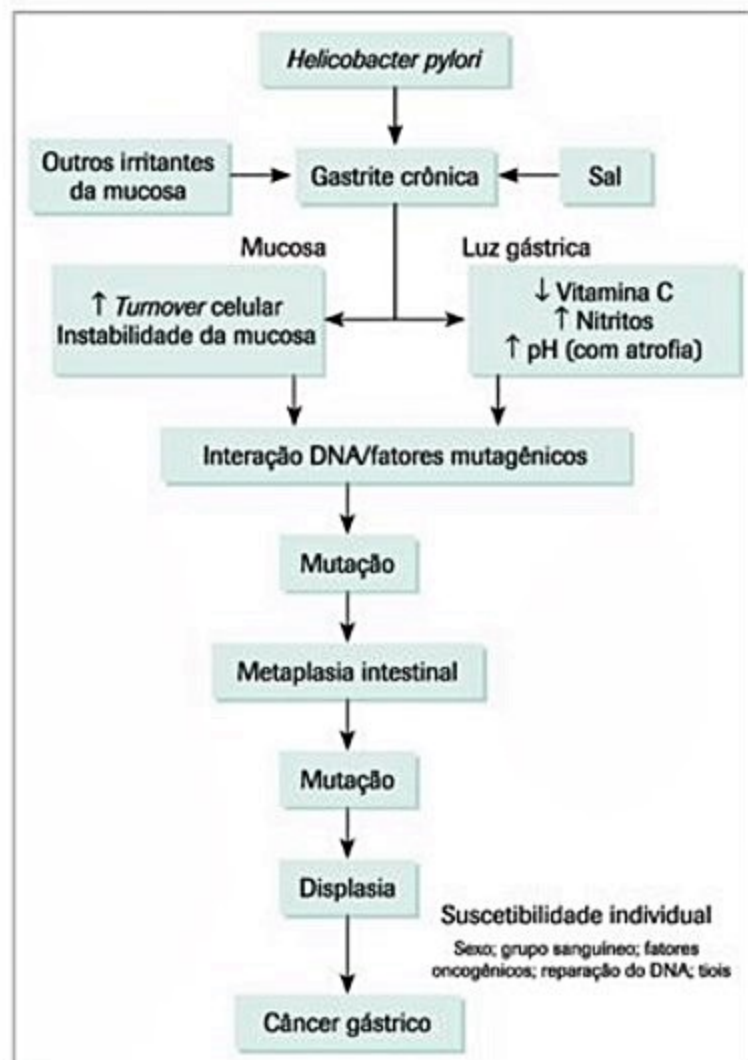
Figura 2. *H. pylori* e carcinogênese gástrica.

É importante salientar que a incidência dessa neoplasia cresce na razão direta da idade, sendo maior na faixa etária acima dos 60 anos, com pico de ocorrência aos 70 anos. Quando ocorre algum sintoma, a epigastralgia é o mais frequente. No Brasil, o diagnóstico de câncer precoce não excede 16%[19].

Os principais sintomas descritos em pacientes com CG são dor epigástrica (52 a 90%) e emagrecimento (54 a 88%). Deve-se ficar alerta quando há persistência dos sintomas além de trinta dias. Nas formas avançadas, os sintomas gástricos são escassos, a não ser que o tumor esteja na proximidade da cárdia ou do piloro, quando o quadro de esvaziamento do esôfago ou do piloro se manifesta com disfagia ou estase gástrica, respectivamente. A hemorragia digestiva alta é rara, ocorrendo em torno de 10 a 15%. Sintomas e sinais sistêmicos, como dispepsia, dor abdominal vaga, emagrecimento, anemia, cansaço, perda do apetite e alteração do hábito intestinal estão presentes em 50% dos pacientes e podem protelar a investigação por endoscopia digestiva alta (EDA).

No Ocidente, o adenocarcinoma gástrico é encontrado em 1 a 2% dos pacientes com queixas dispépticas. Em 80 a 90% dos casos, o diagnóstico é feito quando a doença é localmente avançada ou está com metástases, estadiamentos em que a possibilidade de ressecção cirúrgica é baixa e, quando possível, os índices de sobrevida atingem somente 20% em cinco anos. Náuseas, vômitos e saciedade antecipada surgem como primeiros sintomas nas lesões que infiltram difusamente a parede gástrica ou nos tumores que crescem rapidamente para a luz gástrica. Lesões ulceradas podem sangrar cronicamente de modo não perceptível ou provocar hematêmese e melena, independentemente do diâmetro ou da profundidade da lesão.

O exame físico contribui pouco para o diagnóstico. A presença de tumor palpável é indicativo de que o câncer não será ressecável em 50% dos casos. Quando sintomas de caquexia, obstrução intestinal, ascite, hepatomegalia e edema de membros inferiores estão presentes, podem indicar disseminação extragástrica da doença. A disseminação peritoneal pode envolver os ovários ou o fundo de saco pélvico. O exame ginecológico pode detectar massas anexiais (tumor de Krukenberg), e o toque retal pode identificar a presença de metástases no fundo de saco (prateleira de Blumer). A disseminação metastática para linfonodos distantes pode ser percebida no exame físico e indicar o estadiamento IV da doença. Linfonodomegalia palpável na fossa supraclavicular esquerda (nó-

dulo de Virchow), na região axilar esquerda (nódulo de Irish) e na região periumbilical (nódulo da Irmã Maria José) indica estadiamento avançado da doença, mesmo na ausência de outros sinais.

Rastreamento e vigilância

A pesquisa em massa da população assintomática (*mass screening*) ou a vigilância de pessoas em risco (*survey at risk*) pretendem diagnosticar o câncer gástrico em estadiamento precoce potencialmente curável. O *mass screening* tem relação custo-benefício muito desfavorável na maioria dos países, exceto em regiões de elevada incidência, como Japão, China e Coreia. Nesses países, a maioria das séries de casos de câncer gástrico apresentam de 50 a 80% de carcinomas precoces como resultado direto da aplicação do rastreamento.

Em países de baixa incidência, como o Brasil, as recomendações para vigilância de CG da Sociedade Americana de Endoscopia podem ser úteis, recomendando a realização de EDA com intervalos de 1 a 2 anos em pacientes com alto risco, como história de adenoma gástrico, polipose adenomatosa familiar (PAF), carcinoma colorretal hereditário não associado à polipose (HNPCC), síndrome de Peutz-Jeghers, doença de Ménétrier. No grupo de alto risco devem ser acrescidos indivíduos com gastrectomia parcial prévia por doença péptica ou carcinoma e indivíduos com história familial de câncer gástrico ou de cólon.

As lesões ulceradas gástricas devem ser seguidas com particular insistência por endoscopia com múltiplas biópsias na borda da lesão ulcerada, porque a chance de detecção de um carcinoma associado à úlcera é maior, e dados estatísticos apontam que aproximadamente 25% dos pacientes com CG têm história de úlcera gástrica.

Diagnóstico

O exame de endoscopia digestiva alta é o método de escolha no diagnóstico do CG, com sensibilidade de 86 a 98%[20] (Figura 3). Ela permite a descrição macroscópica da lesão e realização de biópsias da lesão. A acurácia no diagnóstico histológico do tumor varia conforme as amostras coletadas (número, tamanho dos fragmentos e local da biópsia) e de aspectos relacionados ao tumor (tipo macroscópico e histológico, presença de estenose etc.). As classificações macroscópicas para CG avançado e precoce estão descritas nos Quadros 1 e 2.

O exame de ultrassonografia endoscópica (USE) é de grande acurácia (82%) na definição da profundidade do câncer e na avaliação da ressecabilidade, embora o endoscopista experiente seja capaz de definir a profundidade de neoplasias precoces de forma mais eficiente com a EDA convencional do que com a USE.

O estudo radiográfico do estômago com contraste baritado tem sido cada vez menos utilizado, pois a sensibilidade é muito variável. Pode ser útil na identificação de lesões maiores, e a aplicação da técnica do duplo

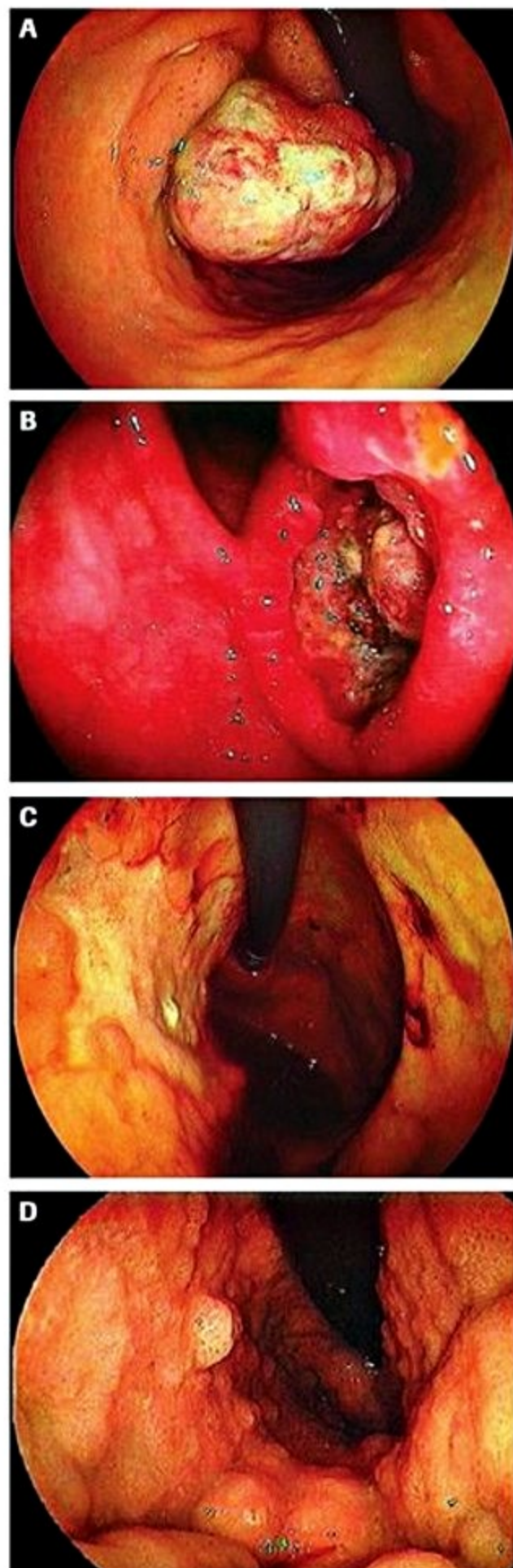



Figura 3. Aspectos endoscópicos do câncer gástrico avançado. A: Bormann I, tumor vegetante. B: Bormann II, tumor ulcerado com margens não infiltradas. C: Bormann III, tumor ulceroinfiltrativo. D: Bormann IV, tumor difuso e infiltrativo. (Imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.)

Quadro 1. Classificação de Bormann. Tipos macroscópicos para câncer gástrico avançado
Tipo 1: tumores polipoides (> 3 cm), nitidamente demarcados da mucosa adjacente, geralmente com base larga
Tipo 2: carcinoma ulcerado, com as margens elevadas e nitidamente demarcadas
Tipo 3: carcinoma ulcerado, sem margens definidas e com infiltração na mucosa adjacente (margens mal definidas)
Tipo 4: carcinomas infiltrativos e difusos nos quais a ulceração não é a alteração principal. A lesão expande-se pelas camadas mucosa e submucosa, conferindo aspecto em placa, espessando as pregas e dando coloração opaca à mucosa. Em geral, a infiltração compromete difusamente o estômago. O aspecto tipo linite plástica, ou estômago tipo garrafa de couro, é frequente

Quadro 2. Classificação do câncer gástrico precoce
Tipo 0-I: tipo protruído, cuja altura da lesão é maior que o dobro da espessura da mucosa normal. O tumor projeta-se claramente para a luz. Inclui todos os tumores polipoides, nodulares e vilosos
Tipo 0-IIa: tipo superficial elevado, cuja altura é menor que o dobro da espessura da camada mucosa normal. São lesões elevadas planas, tipo placa, poucos milímetros acima da mucosa adjacente
Tipo 0-IIb: tipo plano, no mesmo nível da mucosa adjacente. Caracterizado pela alteração de cor da mucosa, sem nenhuma outra alteração macroscópica
Tipo 0-IIc: tipo deprimido. Leve depressão em relação à mucosa adjacente, não mais do que a espessura da mucosa. É o tipo mais frequente e clinicamente mais importante
Tipo 0-III: tipo escavado. É essencial uma ulceração, com grau de profundidade variável na parede do estômago. Raramente é vista pura, estando, na maioria dos casos, combinada a algum dos outros tipos

contraste pode identificar lesões minúsculas na mucosa gástrica com acurácia semelhante à EDA.

A tomografia computadorizada (TC) é o método de imagem mais utilizado na avaliação de extensão do CG por permitir a investigação de linfonodos e metástases a distância do estômago. No entanto, durante a laparotomia, mais de 50% dos pacientes apresentam doença mais avançada do que se estimou no pré-operatório.

O método laparoscópico tem-se mostrado superior à tomografia computadorizada na avaliação pré-tratamento do CG, principalmente em metástase peritoneal, já que esse exame permite avaliar o estado linfonodal perigástrico e a invasão de órgãos vizinhos, como fígado, pâncreas, mesocólon transverso, braços do pilar diafragmático, a presença de metástases hepáticas periféricas e o estado da disseminação peritoneal; operacionaliza, ainda, a colheita de material para exames histopatológico e citológico. A laparoscopia é bastante útil como método de exclusão de pacientes com carcinomatose, porém sem obstrução ou sangramento gástrico, pois estes são antecipadamente candidatos ao tratamento cirúrgico por laparotomia[21].

Quadro 3. Estadiamento do câncer gástrico
T (tumor primário) T1: invasão da mucosa ou submucosa T2: invasão de muscular própria ou subserosa T3: invasão da serosa sem invasão de órgãos adjacentes T4: invasão de órgãos vizinhos
N (linfonodos regionais) N0: sem metástase linfonodal N1: 1 a 6 linfonodos invadidos N2: 7 a 15 linfonodos invadidos N3: mais de 15 linfonodos invadidos Nx: linfonodos regionais indisponíveis para classificação
M (metástases a distância) Mx: metástases a distância não podem ser identificadas M0: ausência de metástases a distância M1: metástase a distância presente

Estadiamento

A importância em classificar o CG é a possibilidade, com base em informações dos métodos de imagem e da histopatologia, de definir estratégia, tipo e forma de tratamento a serem instituídos: se uma ressecção endoscópica, laparoscópica, gastrectomia com linfadenectomia ou nenhum tratamento cirúrgico.

O estadiamento do câncer gástrico tem sido remodelado nos últimos dez anos porque foram surgindo evidências em sua apresentação que têm relação com a sobrevida. Atualmente, utilizam-se dois sistemas de estadiamento: o proposto pela Japanese Gastric Cancer (JGCA)[22] e o da International Union Against Cancer (UICC), estabelecida em 1997[23] e modificada pelo American Joint Commitee on Cancer (AJCC) em 2002. As duas classificações utilizam como parâmetros a profundidade de invasão na parede gástrica (T), a presença de metástase linfonodal (N) e a ocorrência de metástases a distância (M) (Quadro 3).

Da conjunção dos parâmetros T, N e M, é possível estabelecer o estadiamento UICC/AJCC (Quadro 4).

Tratamento

A cirurgia (gastrectomia com esvaziamento linfonodal) sempre foi considerada o procedimento padrão para o tratamento do câncer gástrico no Japão. A partir da experiência acumulada de pacientes operados, as variáveis mais importantes na sobrevida do CG foram determinadas, e o fator mais importante foi a presença de metástases para linfonodos. Não há diferença no resultado da ressecção endoscópica em relação à cirurgia convencional na ausência de metástases linfonodais, pois, em pacientes nos quais o tumor é completamente ressecado, a recorrência do tumor deve-se exclusivamente às metástases hematogênicas, que também não são tratáveis cirurgicamente[24].

Com base nesses estudos foi possível ampliar as estratégias de tratamento do CG, visando a reduzir o risco cirúrgico e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Em casos selecionados, nos quais a possibilidade de

Quadro 4. Estadiamento da UICC/AJCC

Estadiamento	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T1 T2	N1 N0	M0 M0
II	T1 T2 T3	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIA	T2 T3 T4	N2 N1 N0	M0 M0 M0
IIIB	T3	N2	M0
IV	T4 T1-3 Qualquer T	N1-3 N3 Qualquer N	M0 M0 M1

metástases para linfonodos é nula, as ressecções endoscópica da mucosa (mucosectomia, dissecção endoscópica da submucosa) ou local por laparoscopia, sem necessidade de esvaziamento linfonodal, são curativas e podem ser consideradas importantes opções terapêuticas. Uma vez diagnosticado, o passo mais importante é o estadiamento.

As lesões com poucas chances de metástases linfonodais e, portanto, candidatas ao tratamento endoscópico, são[25]: lesão tipo 0-IIa, menor do que 2 cm de diâmetro, com invasão estimada até a camada mucosa, sem sinais de ulceração ou depressão, de adenocarcinoma bem diferenciado; e lesão tipo 0-IIc, menor do que 1 cm de diâmetro, com invasão estimada até a mucosa, sem úlcera ou cicatriz intramural (endoscopicamente, sem convergência de pregas).

O tratamento cirúrgico é o único que oferece melhora efetiva dos sintomas e esperança de cura do CG avançado. A quimioterapia associada à radioterapia é utilizada com o objetivo de prolongar a sobrevida desses pacientes. Na ausência de metástases a distância, está indicada ressecção cirúrgica com finalidade curativa. Esta consiste na exérese do tumor com margens cirúrgicas livres, remoção de linfonodos regionais e ressecção de estruturas, órgãos ou segmentos de órgãos eventualmente envolvidos por contiguidade também com margens livres de tumor.

A ressecção gástrica no tratamento do adenocarcinoma pode ser total ou subtotal. Para o CG proximal, cujo prognóstico é pior em comparação ao distal, a gastrectomia total tem sido o procedimento de escolha. Para o CG distal com 5,0 cm de margens livres, a comparação entre a gastrectomia total e a subtotal mostra que a segunda é mais vantajosa, por apresentar menor índice de complicações e sobrevida em cinco anos similar ao da gastrectomia total (Figura 4).

Outro aspecto a ser considerado é a importância da linfadenectomia no CG. Como se sabe, a extensão do comprometimento linfonodal está inversamente relacionada ao tempo de sobrevida. De acordo com a escola japonesa, as linfadenectomias podem ser classificadas em não

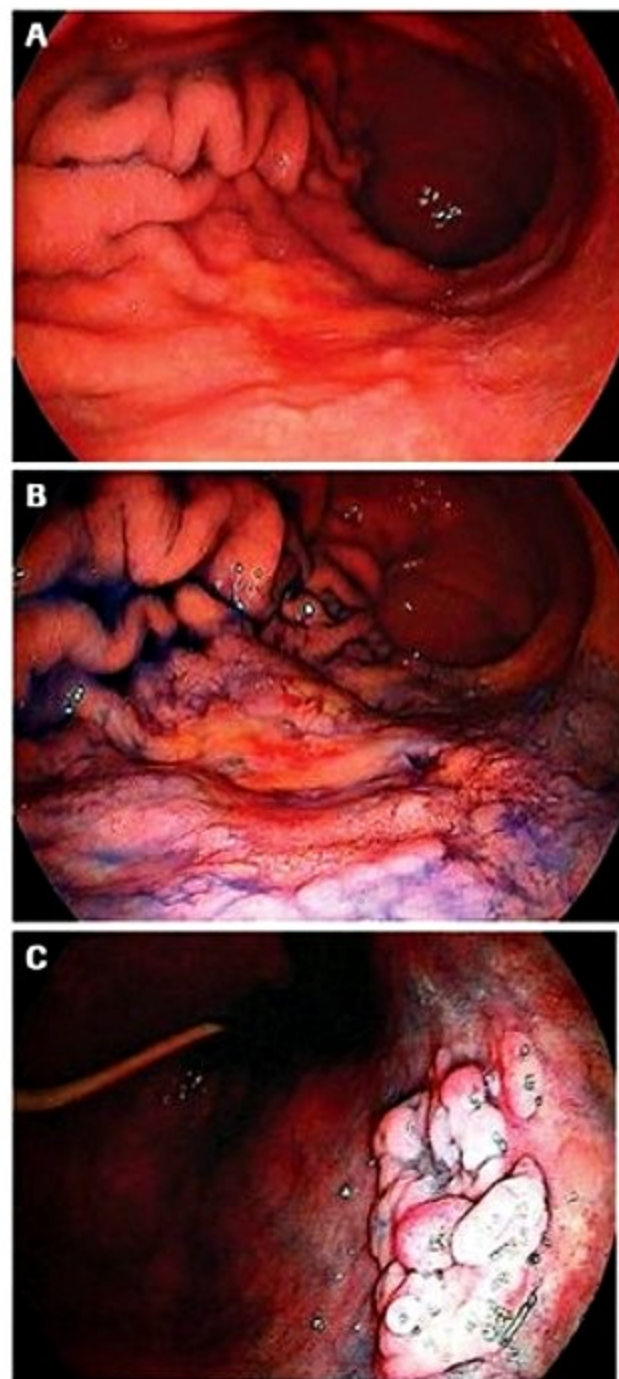



Figura 4. Aspectos endoscópicos do câncer gástrico precoce. A e B: câncer precoce tipo 0-IIc, lesão discretamente deprimida e hiperemiada, de 2,5 cm de diâmetro, em grande curvatura de corpo gástrico médio. C: câncer precoce tipo 0-I + 0-IIa, com áreas planoelevadas e polipoides, em pequena curvatura de corpo gástrico distal. [Imagem cedida por (A) Dr. Luis Maruta, Hospital Santa Cruz, SP; (B e C) Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.]

radicais (D0 e D1) e radicais (D2 e D3). A linfadenectomia ampliada (D2), que significa a dissecção dos grupos linfonodais 1 e 2, na comparação sem estratificação dos estadiamentos, resulta na sobrevida em cinco anos de 50 a 62%, em comparação aos 15 a 30% dos pacientes submetidos a linfadenectomias menos extensas (D1 ou D0)[26]. Atualmente, a gastrectomia com linfadenectomia D2 tem sido a operação mais frequentemente realizada no Japão, Coreia, Inglaterra e Chile. No Brasil, não há estatística que permita concluir qual o tipo mais frequente de linfadenectomia no tratamento do CG, contudo, um consenso nacional realizado por cirurgiões brasileiros per-

mitiu concluir que a linfadenectomia D2 também é a técnica de eleição nos centros médicos considerados referência no tratamento do CG[27].

Linfoma MALT

Introdução

Os linfomas gástricos primários (LGP) são responsáveis por 3 a 5% das neoplasias gástricas e 10% de todos os linfomas, sendo o sítio extranodal mais comum dessa doença. São considerados primários porque se originam no estômago, com acometimento ou não de seus linfonodos regionais. A maioria dos LGP é do tipo linfoma não Hodgkin de células B, que representam 52% dos linfomas extranodais e originam-se de tecido linfoide associado à mucosa (MALT)[28]. Tais tumores têm a característica de originarem-se em locais onde, primariamente, não existe tecido linfoide, como estômago, glândulas salivares e tireoide, mas que adquirem tecido linfoide organizado antes do início do linfoma. Em 1991, Wotherspoon et al., detectaram infecção pelo *H. pylori* em 92% dos linfomas MALT e sugeriram que essa bactéria teria um papel fundamental na sua patogênese[29].

Patogênese

Inúmeras evidências indicam a ligação entre gastrite crônica pela infecção por *H. pylori* e o LGP do tipo MALT. A presença do *H. pylori* induz uma resposta inflamatória da mucosa gástrica que leva à formação de folículos linfoides no próprio estômago e estes são compostos por células T reativas, células plasmáticas e células B ativadas.

O linfoma MALT do estômago pode se apresentar histologicamente como uma doença de baixo grau, com predominância de pequenas células linfoides (aproximadamente 30%), de alto grau, com grandes células blásticas (28%) ou mistas (42%). Estudos têm sugerido que o *H. pylori* pode ser encontrado na mucosa gástrica em praticamente todos os casos e a regressão do linfoma MALT de baixo grau tem sido demonstrada após a erradicação do microorganismo[30].

Em 1993, foi publicada uma proposta de ordenamento do processo evolutivo que pode ocorrer com o estímulo provocado pelo *H. pylori* e a transformação para o linfoma MALT[31]:

0 – Normal.
1 – Gastrite crônica ativa.
2 – Gastrite crônica ativa com folículos linfoides.
3 – Infiltrado linfoide suspeito, provável reação.
4 – Infiltrado linfoide suspeito, provável linfoma.
5 – Linfoma MALT.

A grande maioria dos pacientes infectados pelo *H. pylori* permanece nos estágios 1 e 2. Uma minoria evolui sob o estímulo imunológico para os estágios 3, 4 e 5. Os eventos moleculares responsáveis pela progressão da gastrite associada ao *H. pylori* até o linfoma MALT não estão totalmente esclarecidos. Sabe-se, no entanto, que estímulos antigênicos diretos e indiretos, fatores genéticos, incluindo instabilidade genética de trissomia 3, mutação do p53, supressão do p16, translocações t(11;18) (q21;q21) e expressão de BCL 10, predominantemente nuclear, têm sido descritos e associados à evolução para o linfoma MALT[32].

Quadro clínico

O quadro clínico do linfoma gástrico é muito semelhante ao do CG. Geralmente, os pacientes encontram-se na faixa dos 50 a 60 anos de idade, com discreta predominância para o sexo masculino (1,5:1,0). Mais de 80% dos pacientes apresentam dor abdominal esporádica que precede um quadro mais intenso, com perda do apetite, emagrecimento, náuseas e vômitos. Os sintomas B (sudorese noturna e febre) também podem estar presentes e são observados em até 12% dos pacientes. Massa palpável em quadrante superior esquerdo pode ser percebida ao exame abdominal, porém, na maioria das vezes, o exame físico nada revela.

Exames complementares

Endoscopia digestiva alta

O diagnóstico do linfoma gástrico geralmente é estabelecido durante a endoscopia digestiva alta com biópsia. Mesmo que a doença possa ser suspeitada pelos achados de imagem, a biópsia deve ser realizada para o diagnóstico definitivo. Múltiplas biópsias são necessárias pelo polimorfismo alto/baixo grau e para detecção do *H. pylori* na mucosa normal. A negatividade inicial para pesquisa da bactéria deve indicar pesquisa na mucosa não afetada, cultura, se houver disponibilidade, ou um teste respiratório com ureia marcada.

Podem-se observar três tipos de achados endoscópicos no linfoma MALT: o mais comum é o achado inespecífico de erosões e enantema da mucosa, principalmente no antro, descrita como *gastritis-like*; o segundo são os casos de pregas largas e ulceradas; e o terceiro são os achados endoscópicos de pregas gigantes (Figura 5).

Ecoendoscopia

A USE tem proporcionado o estadiamento dos linfomas MALT avaliando a profundidade da invasão da parede gástrica e o comprometimento dos gânglios locorregionais. Existe uma correlação entre profundidade da infiltração e gravidade do linfoma MALT. Dos casos que não ultrapassam a camada submucosa, 80% são histopatologicamente de baixo grau. Por outro lado, 80% dos casos que ultrapassam a camada submucosa apresentam-se como de alto grau.

A importância de avaliar a invasão da camada submucosa deve-se ao fato de orientar a terapêutica, pois cerca de 20% dos casos não respondem à erradicação do *H. pylori*.

Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada de tórax e abdome permite avaliação do acometimento linfonodal abaixo e acima do diafragma, auxiliando o estadiamento tumoral.

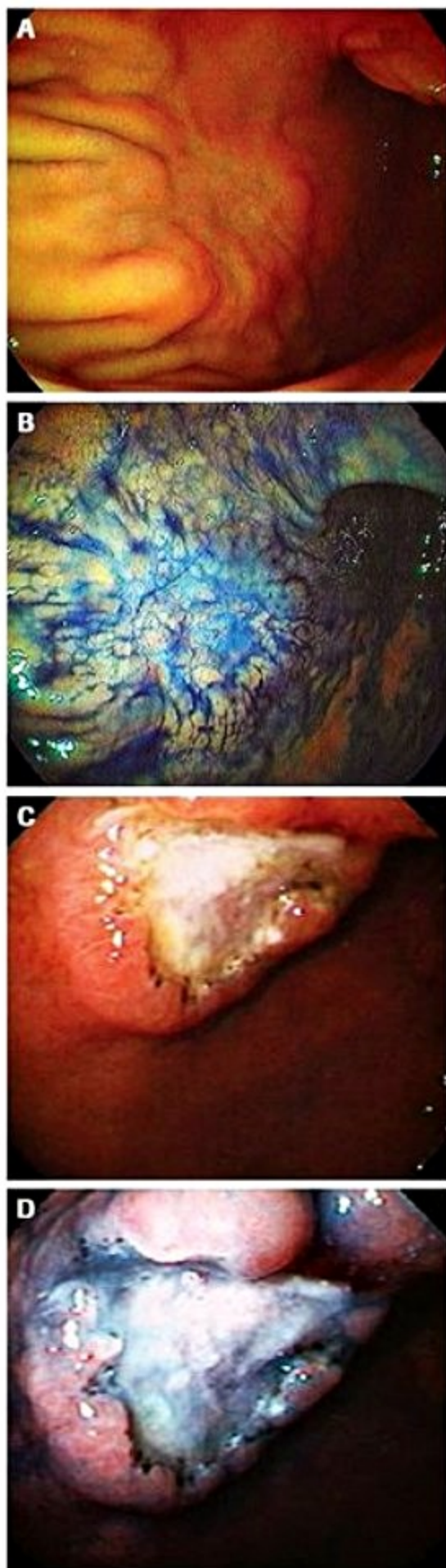



Figura 5. Aspectos endoscópicos do linfoma MALT. A e B: lesão discretamente deprimida e hipocromia em grande curvatura de corpo distal. C e D: lesão ulcerada, em parede anterior, de corpo gástrico distal. [Imagem cedida por (A e B) Dr. Luis Maruta, Hospital Santa Cruz, SP; (C e D) Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.]

Contudo, como nem todo linfonodo aumentado está acometido e nem todo linfonodo acometido está aumentado, a especificidade e sensibilidade não são satisfatórias, apresentando menor acurácia que a USE na avaliação do acometimento metastático dos linfonodos regionais.

Estadiamento

No momento do diagnóstico estima-se que até 70% dos linfomas gástricos ainda são localizados, ao contrário dos linfomas nodais, que em até 80% dos casos já estão disseminados. Os linfomas gástricos tendem a acometer linfonodos regionais de forma mais precoce e frequente que o carcinoma, porém invadem os órgãos vizinhos mais tardiamente.

O estadiamento mais utilizado no linfoma gástrico é uma modificação da classificação de Ann Arbor por Musshoff e Schmid-Vollmer[33], em 1975 (Quadro 2), que subdividiu o estádio II em IIE1 e IIE2. Em IIE1, o envolvimento linfonodal limita-se aos nódulos perigástricos. Em IIE2, os linfonodos acometidos não se limitam apenas aos perigástricos, sendo outros de localização mais distante na cavidade abdominal.

Tratamento

Atualmente, as opções terapêuticas são cirurgia, quimioterapia, radioterapia e erradicação do *H. pylori*, isoladas ou associadas. Não há consenso na literatura sobre qual a melhor forma de tratamento.

Para pacientes com linfoma gástrico de baixo grau, estadiamento IE1, o tratamento de escolha é o conservador, pela erradicação do *H. pylori*, com bons resultados[34]. Ao optar por essa terapêutica, é importante realizar o estadiamento adequado e um acompanhamento pós-tratamento bastante rigoroso.

Para a nossa população, o melhor esquema de erradicação da bactéria é o composto por dose plena de IBP em duas tomadas ao dia, claritromicina 500 mg em duas tomadas ao dia e amoxacilina 1 g também em duas tomadas ao dia, com duração de duas semanas. Outros esquemas terapêuticos e controle da erradicação são discutidos em outro capítulo deste livro.

Não há protocolos definitivos para o acompanhamento endoscópico pós-tratamento. Endoscopia mensal por 3 ou 6 meses, tem sido adotado até a comprovação da remissão, que geralmente é por endoscopia referida em um ano, embora mais raramente esse resultado possa tardar por 2 ou 3 anos. Cerca de 70% dos casos de linfoma de baixo grau entram em remissão com a erradicação do *H. pylori* e o aspecto histológico volta ao normal. Entretanto, em metade desses pacientes, pesquisas moleculares conseguem mostrar a presença de algumas células monoclonais, o que é rotulado de doença residual mínima, cujo potencial maligno não está comprovado e seria clinicamente desprovido de significado, devendo-se considerá-la como cura[28]. Se a cura é completa, a recidiva do linfoma MALT pode ocorrer em até 10% desses ca-

sos, o que justifica o acompanhamento de todos os casos por meio de EDA anuais. Portanto, deve-se ter sempre em mente que mesmo pacientes em completa remissão histológica e endoscópica ainda podem sofrer da doença.

Para os pacientes que não respondem à erradicação do *H. pylori*, também não existe consenso sobre o melhor tratamento. Várias modalidades terapêuticas tem sido utilizadas, incluindo ressecção cirúrgica, quimioterapia e radioterapia, isoladamente ou em combinação. O linfoma MALT é sensível à radioterapia e seu uso em baixas doses vem se tornando popular, pois preserva a função gástrica, é efetivo e seguro. A sobrevida de cinco anos livre de doença varia de 50 a 80%.

Nos indivíduos com linfoma de alto grau, discute-se sobre a indicação cirúrgica ou sua substituição por outras modalidades terapêuticas, como quimioterapia ou radioterapia, que seriam tão efetivas quanto e sem os inconvenientes e complicações da ressecção cirúrgica.

Tudo indica que a escolha da modalidade terapêutica deve levar em conta a profundidade de invasão do tumor, sua extensão, localização, grau de malignidade e as condições clínicas do paciente. Uma opção terapêutica que emprega as diversas modalidades de tratamento disponíveis na dependência do estádio e do grau de malignidade do linfoma gástrico primário pode ser vista no Quadro 5.

Prognóstico

De modo geral, o prognóstico de linfomas primários do estômago é consideravelmente melhor que em comparação aos linfomas nodais. O linfoma MALT de baixa malignidade apresenta evolução lenta, resposta terapêutica e prognóstico melhores. O linfoma de alto grau apresenta caráter mais agressivo e semelhante aos linfomas nodais. Entretanto, o prognóstico está relacionado, principalmente, ao estadiamento da doença no momento do diagnóstico[35]. Os índices de sobrevida, em cinco anos, para tumores gástricos ressecáveis estágios IE e IIE variam de 52 a 93%. Os pacientes com linfomas estágio IE têm sobrevida significativamente maior do que aqueles com lesões estágio IIE. Pacientes com idade inferior a 65 anos também têm apresentado maiores chances de sobrevida.

Quadro 5. Estadiamento do linfoma gástrico segundo Musshoff e Schmidt-Vollmer[33]

Estádio
IE: envolvimento de um ou mais locais no trato gastrintestinal do mesmo lado do diafragma sem linfonodos acometidos
IE1: invasão de mucosa e submucosa
IE2: invasão para outras camadas
IIE1: invasão de linfonodos perigástricos
IIE2: invasão de linfonodos mais distantes
IIIE: envolvimento do trato gastrintestinal e/ou linfonodos de ambos os lados do diafragma
IVE: envolvimento generalizado ou esparso de estruturas ou órgãos fora do trato gastrintestinal

Tumor carcinoide

Introdução

Inicialmente empregado por Oberndorfer, em 1907, o termo carcinoide caracterizava tumores do trato gastrintestinal de comportamento indolente e com potencial de malignidade intermediário entre adenomas e carcinomas. Atualmente, os tumores carcinoides representam um amplo espectro de neoplasias distintas, caracterizadas pela diferenciação neuroendócrina com produção de diversos agentes bioquímicos, diferentes padrões biológicos e sintomas característicos. Termos mais genéricos, como tumores neuroendócrinos, tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos e tumores endócrinos do trato gastrintestinal, também tem sido propostos para designar este grupo heterogêneo de neoplasias[36].

Os tumores neuroendócrinos gástricos são derivados das células *enterochromaffin-like* (ECL) do corpo do estômago, que produzem histamina para regular a secreção gástrica de ácido. Alterações neoplásicas dessas células estão, geralmente, associadas a níveis séricos elevados de gastrina. A aparente relação entre acloridria e hipergastrinemia, com o desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos, tem despertado o interesse no estudo de tais neoplasias, em particular, em função da preocupação com o uso de medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP) podem desencadear esses tumores. Apesar dos IBPs induzirem o desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos em alguns modelos animais, uma associação definitiva não foi demonstrada em seres humanos[37].

Epidemiologia

Os tumores neuroendócrinos do estômago são neoplasias diagnosticadas pela EDA, em geral de forma incidental, e correspondem por 0,6 a 2,0% de todos os pólipos gástricos. Apesar do aumento de incidência nas últimas décadas, que pode ser reflexo do maior número de endoscopias, continua sendo uma enfermidade rara, com incidência de 0,2 casos/100.000 pessoas por ano, representando 4,1% de todos os tumores neuroendócrinos e 8,7% dos tumores neuroendócrinos do trato gastrintestinal (Figura 6)[38].

A sobrevida do paciente com carcinoide gástrico está diretamente relacionada ao tipo do tumor e ao estadiamento no momento do diagnóstico. No geral, a sobrevida em cinco anos é de 63%, mas varia de 64,5 a 69,1% no caso de doença localizada, até 7,1 a 21,2% quando há metástases. Algumas características histológicas têm sido descritas como determinantes e úteis na avaliação da sobrevida e do prognóstico, como tipo de tumor, invasão vascular e linfática, índice mitótico, tamanho do tumor e índice Ki67 (marcador histológico de proliferação). Dessa forma, as lesões podem ser classificadas como de baixo potencial de malignidade (tumor < 1 cm e sem inva-

Figura 6. Distribuição de 13.715 tumores carcinoides por órgão[38].

são vascular) ou elevado potencial de malignidade (> 3 cm, grau histológico 2 ou 3, índice mitótico > 9 ou índice Ki67 > 300). As lesões entre esses dois extremos estão na categoria intermediária, na qual o melhor fator preditivo do prognóstico parece ser o tipo do tumor[37].

Etiologia e fisiopatogenia

Os tumores carcinoides são classificados em três subtipos (Quadro 6):

- Tipo I: compreendem 70 a 80% dos casos e estão associados com gastrite crônica atrófica autoimune. É mais frequente no sexo feminino. A atrofia da mucosa gástrica oxíntica resulta em acloridria e deficiência de fator intrínseco. Em resposta à acloridria persistente, as células G antrais sofrem hiperplasia e consequente hipergastrinemia. Tumores carcinoides gástricos ocorrem em cerca de 5% dos pacientes com gastrite crônica atrófica autoimune, que, nesses casos, detêm uma excelente sobrevida (96 a 100% em cinco anos), idêntica à da população normal na mesma faixa etária.
- Tipo II: considerados de potencial maligno intermediário, até 30% deles apresentam-se com doença metastática. Representam 5 a 8% dos carcinoides gástricos e estão associados com gastrinomas e síndrome de Zollinger-Ellison (ZE), habitualmente na presença de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM-1). De fato, até 20% dos portadores de NEM-1 têm esse tipo de tumor. Assim como no tipo I, ocorrem com maior frequência na região do corpo e fundo gástricos, mas há relatos da ocorrência em antro gástrico. Na maioria dos casos, o prognóstico é bom, mas há uma minoria com comportamento mais agressivo.
- Tipo III: representam 15 a 20% dos tumores carcinoides e são considerados os de maior potencial de malignidade, com ocorrência de metástases em 50 a 100% dos casos. São lesões esporádicas, observadas em mucosa gástrica normal e não associados à hipergastrinemia. Os portadores deste tipo de tumor têm sobrevida em cinco anos menor do que 50%.

Recentemente, um quarto tipo de carcinoide gástrico foi proposto baseado no relato de dois casos, nos quais se

Quadro 6. Tratamento do linfoma gástrico primário na dependência do estadiamento tumoral

Estádio	Baixo grau	Alto grau
I_{1E}	Erradicação do H. *pylori* *	Cirurgia +QT (+RT)
I_{2E}	Cirurgia (+RT)	Cirurgia +QT (+RT)
II_{1E}	Cirurgia (+RT)	Cirurgia +QT (+RT)
II_{2E}	Cirurgia (+RT)	Cirurgia +QT (+RT)
III_E	Cirurgia ou QT (+RT)	QT (+RT) **
IV	QT (+RT)**	QT (+RT)**

QT: quimioterapia; RT: radioterapia.
* Cirurgia, se não houver resposta; radioterapia, se houver risco cirúrgico proibitivo.
** Cirurgia nos casos de dúvida diagnóstica ou nas complicações (hemorragia e perfuração).

observou associação de tumores carcinoides com distúrbio intrínseco da secreção ácida na célula parietal, resultando em acloridria e hipergastrinemia, porém com hiperplasia e não atrofia das células parietais[40].

Os tumores carcinoides dos tipos I e II estão associados à hipergastrinemia. Em resposta à presença de alimentos no estômago, as células G antrais secretam gastrina, que liga-se predominantemente aos receptores da colecistocinina (CCK) localizados na membrana das células-ECL desencadeando a liberação de histamina, que estimula a produção de ácido pelas células parietais (Figura 7). Além de ter propriedades secretagogas de ácido, a gastrina estimula a proliferação celular no epitélio gástrico e, no desenvolvimento dos carcinoides gástricos, parece exercer efeitos proliferativos diretos sobre as células ECL.

Na gastrite crônica atrófica autoimune, a hipergastrinemia exerce efeito trófico sobre as células ECL, que sofrem hiperplasia e, em alguns casos, progressão para tumores carcinoides gástricos do tipo I. Como apenas uma minoria dos pacientes desenvolve o tumor, e outras condições associadas à hipergastrinemia, como vagotomia ou uso crônico de IBP, não representam fatores de risco para o desenvolvimento de tumores carcinoides gástricos em humanos, acredita-se que a hipergastrinemia represente um pré-requisito essencial para o desenvolvimento dos tumores dos tipos I e II, porém com a participação de alguns cofatores. Mutações genéticas, fatores de crescimento e proliferação bacteriana representam alguns dos fatores que podem afetar mecanismos celulares de diferenciação, apoptose e proliferação, contribuindo para o desenvolvimento tumoral.

A NEM-1 é uma síndrome autossômica dominante associada ao lócus genético MEN1 no cromossomo 11q13. O produto dessa característica genética, a proteína MENIN, está envolvido na regulação transcripcional e na estabilidade genômica. No 11q13, há mutações somáticas ou perda da heterogozidade e deleção do alelo tipo selvagem que acarretam a perda da função de supressão tumoral do gene MEN1. A perda da heterogozidade no lócus 11q13 ocorre em 75% dos carcinoides que acompanham a NEM-1 associada à síndrome de Zollinger-Ellison, e em 41% dos gastrinomas que ocorrem na NEM-1. Algumas evidências sugerem que a gastrina também atua estimulando alguns mecanismos de remodelamento da matriz extracelular, com potencial para promover o aparecimento de tumores. Pouco se conhece sobre a fisiopatogenia dos tumores do tipo III, mas mutações no gene p53 têm sido relacionadas a essas neoplasias neuroendócrinas.

Figura 7. Papel da gastrina A: no epitélio gástrico normal. B: no epitélio gástrico dos pacientes com anemia perniciosa e gastrite crônica atrófica autoimune.

Quadro clínico

A apresentação clínica é variável. Em geral, ela é caracterizada por manifestações inespecíficas, como dor abdominal, dispepsia, anemia e hemorragias gastrintestinais. Contudo, muitas vezes o diagnóstico do tumor representa um achado durante a realização de endoscopia digestiva alta por diversos motivos. Quando presentes, as manifestações clínicas podem ser secundárias aos efeitos mecânicos ou neuroendócrinos do tumor. Em raras ocasiões, pode ocorrer síndrome de Zollinger-Ellison, síndrome de Cushing, síndrome carcinoide clássica ou atípica, pela produção de histamina, peptídeos relacionados à bradicinina ou outras substâncias.

A síndrome carcinoide, que ocorre em apenas 0,5 a 11% dos pacientes com carcinoide gástrico, sua forma clássica, associada com carcinoides do intestino delgado médio e terminal, é mediada pela liberação de 5-hidroxitriptamina (serotonina; 5-HT), enquanto a síndrome carcinoide atípica, com manifestações clínicas mais intensas e relacionadas a tumores de células ECL, está associada à produção de 5-hidroxitriptofano, que não é convertido em serotonina pela deficiência da enzima dopa-descarboxilase. Esta última, que ocorre principalmente nos carcinoides gástricos do tipo II, caracteriza-se por rubor cutâneo generalizado, vermelho rutilante e prolongado, edema facial, lacrimejamento, cefaleia, broncoespasmo e telangiectasias.

Diagnóstico

A endoscopia digestiva alta com biópsia é essencial para o diagnóstico dos carcinoides gástricos (Figura 8). A ecoendoscopia pode fornecer informações adicionais pré-operatórias, como localização e profundidade das lesões, e pode ser útil para guiar biópsias de lesões submucosas. Endoscopicamente, observam-se lesões sésseis ou polipoides, de vários milímetros a alguns centímetros de diâmetro, localizadas principalmente em fundo gástrico. Por sua capacidade de infiltrar precocemente a submucosa, é comum o aspecto de tumor de submucosa. As lesões são arredondadas, recobertas por mucosa normal, atrófica ou elevada, avermelhadas e, eventualmente, com área de depressão ou ulceração central.

O Quadro 7 descreve a classificação histológica dos tumores endócrinos proposta pela OMS. As lesões carcinoides são classificadas em dois grupos: intramucosas e invasivas (quando alcançam a camada submucosa). Cinco padrões de crescimento histológico são identificados: insu-

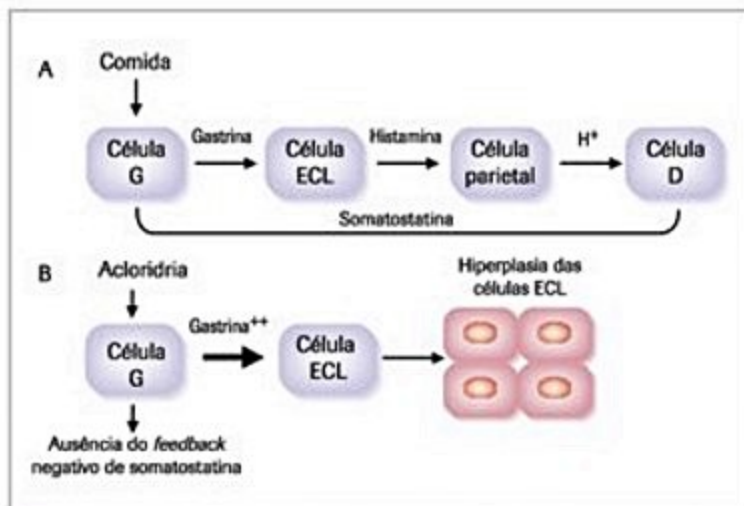
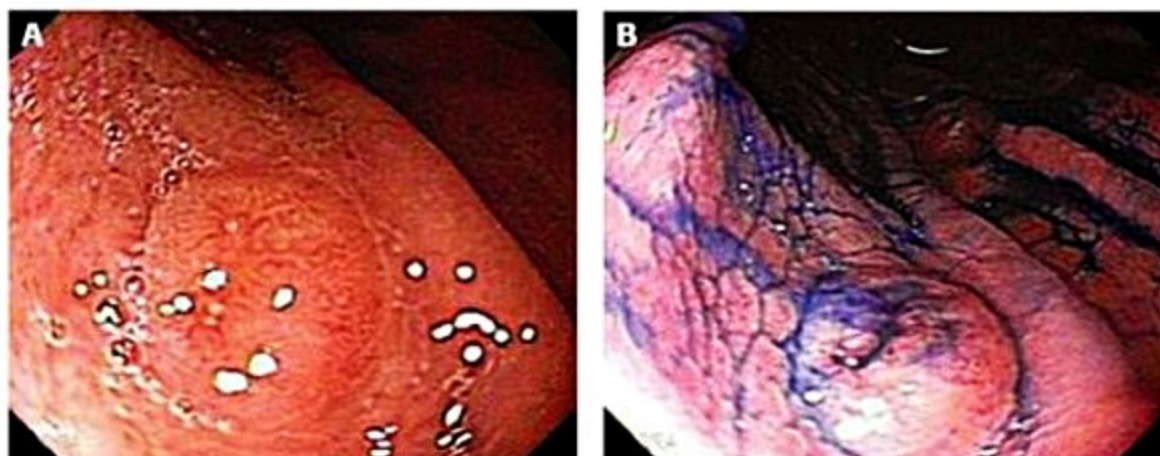



Figura 8. A: Aspecto endoscópico do tumor carcinoide, localizado em corpo gástrico. B: mesmo tumor, com realce da lesão após coloração com índigo-carmim. (Imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.)

Quadro 7. Tipos de tumores carcinoides do estômago

Características	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Doenças associadas	Gastrite crônica atrófica autoimune e anemia perniciosa	Síndrome de Zollinger-Ellison e neoplasia endócrina múltipla tipo 1	Nenhuma
Proporção dos tumores	80%	5%	15%
Localização	Fundo	Fundo (eventualmente no antro)	Antro e fundo
Número e tamanho	Múltiplos, < 1 cm	Múltiplos, < 1 cm	Solitários, 2 a 5 cm
Hipergastrinemia	Presente	Presente	Ausente
Secreção ácida	Reduzida	Aumentada	Normal
Teste da secretina	Negativo	Positivo	Negativo
Metástases	< 2%	10 a 30%	50 a 100%
Prognóstico	Bom	Bom	Ruim

lar, trabecular, glandular, indiferenciado e misto, mas não há evidências de que o padrão histológico influencie no resultado terapêutico. Técnicas imuno-histoquímicas podem demonstrar a natureza endócrina das células tumorais. Entre elas, a cromogranina A é o marcador mais útil, com positividade em praticamente todos os tumores neuroendócrinos bem diferenciados, seguida pela sinaptofisina e pela enolase específica do neurônio[41].

O tipo de tumor carcinoide gástrico é muito importante para a determinação do prognóstico; e, por esse motivo, a avaliação histológica, hematológica e imunológica representa um passo fundamental na avaliação inicial. Nos tumores carcinoides do tipo I, observa-se gastrite atrófica autoimune de corpo, com deficiência de vitamina B12 (anemia perniciosa), associada à presença de anticorpos anticélulas parietais (70%) e antifator intrínseco (35%). A histologia do antro gástrico pode revelar hiperplasia das células G, responsáveis pela hipergastrinemia encontrada nesses casos.

A investigação inicial dos pacientes com suspeita de síndrome de Zollinger-Ellison deve incluir determinação da gastrina sérica em jejum. Valores de gastrinemia maiores que 1.000 pM sugerem o diagnóstico. O teste da secretina (gastrina sérica basal e após infusão intravenosa de secretina) pode estabelecer o diagnóstico quando os níveis basais de gastrina sérica estiverem entre 100 e 1.000 pM. Outros componentes da NEM-1 (paratireoide e hipófise) devem ser avaliados no grupo de pacientes com evidências clínicas da síndrome de Zollinger-Ellison.

Nos pacientes com suspeita de carcinoide tipo III, a biópsia endoscópica do corpo gástrico deve confirmar a ausência de gastrite atrófica, e o teste da secretina deve excluir a presença de gastrinomas. Após o estímulo da secretina, há redução da concentração sérica de gastrina, em indivíduos normais, e elevação (> 100 pM 15 minutos após infusão de secretina na dose de 2 U/kg) em portadores de gastrinoma.

O exame de tomografia computadorizada (TC) *multislice* é um método com boa acurácia para a detecção de lesões metastáticas (Figura 9), mas não avalia funcionalmente, dificultando a detecção de lesões difusas. O exame de cintilografia com análogo sintético da somatostatina (Octreoscan®) detecta tumores positivos para receptores 2 e 5 da somatostatina, como é o caso dos carcinoides gástricos, e oferece sensibilidade entre 80 e 90% para detecção de lesões primárias e metastáticas. No entanto, no caso dos tumores carcinoides gástricos, ele é útil apenas para o diagnóstico de tumores primários associados ou lesões metastáticas que não foram detectadas pela TC ou pela ressonância magnética (RM).

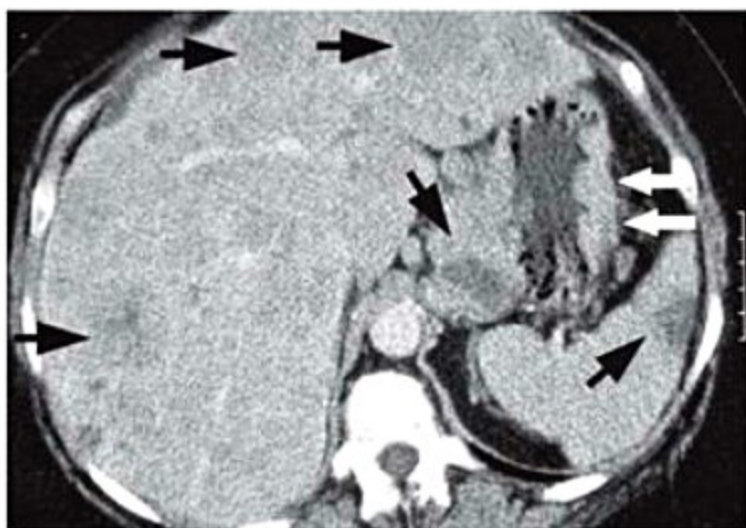



Figura 9. Tomografia computadorizada do abdome, de paciente com tumor carcinoide gástrico (solitário) do tipo III, demonstrando espessamento da parede posterior do estômago (setas brancas) e lesões metastáticas no fígado, no baço e nos linfonodos perigástricos (setas pretas).

Nos carcinoides do tipo II com hipergastrinemia, são importantes a pesquisa e a localização do gastrinoma para possibilitar a conduta terapêutica. Suas localizações mais frequentes são no pâncreas e na parede duodenal. Embora a TC *multislice* e a endoscopia digestiva possam localizar muitos desses tumores, a avaliação funcional com cintilografia ou PET *scan* (*positron emission tomography*) após infusão do C-5-hidroxitriptofano pode ser necessária para tal fim.

A dosagem da cromogranina A sérica é um teste útil para monitorar extensão e massa tumoral nos pacientes com doença metastática. Muito embora esteja elevada nos pacientes com gastrite crônica atrófica autoimune, não demonstra especificidade para detectar tumores carcinoides ou lesões precursoras.

Tratamento

As evidências com relação ao tratamento dos carcinoides gástricos do tipo I são escassas na literatura, baseadas em algumas séries ou relatos de casos. A ressecção endoscópica da lesão é o tratamento de escolha para muitos autores (até cinco lesões, menores que 1 cm e limitadas à submucosa), enquanto outros recomendam a ressecção cirúrgica, particularmente na presença de lesões múltiplas ou recorrentes. A antrectomia tem sido proposta pela possibilidade de remover a fonte produtora de gastrina e, dessa forma, o estímulo à proliferação das células ECL. O tratamento mais agressivo inclui a gastrectomia total ou subtotal. Um análogo da somatostatina, a octreotida tem se mostrado capaz de controlar a hipergastrinemia e a proliferação das células ECL. Há relatos de regressão tumoral com uso da octreotida e desaparecimento de metástases hepáticas após tratamento associado a alfainterferon e gastrectomia. Em razão do comportamento indolente dos carcinoides gástricos do tipo I, parecem ser adequados o tratamento e o acompanhamento endoscópicos, com biópsias locais, associados ou não aos análogos da somatostatina[42].

Os carcinoides gástricos do tipo II geralmente são múltiplos, o que dificulta a ressecção endoscópica completa em muitos casos. Nessa situação, o emprego de octreotida já se mostrou eficaz em reduzir o crescimento tumoral. O tratamento cirúrgico pode ser empregado em casos selecionados, particularmente nos tumores pouco diferenciados, mas não há espaço para a antrectomia, uma vez que a fonte produtora de gastrina encontra-se nos gastrinomas. Pode haver normalização da gastrina sérica e regressão da hiperplasia de células ECL com a ressecção dos gastrinomas.

O tratamento dos tumores carcinoides do tipo III é baseado na ressecção cirúrgica da lesão, por gastrectomia total ou subtotal, associada à ressecção linfonodal, semelhante ao tratamento do adenocarcinoma gástrico. O emprego de análogos da somatostatina já se mostrou capaz de reduzir o tamanho das lesões, mas não há comprovação do impacto sobre a sobrevida. A Figura 10 resume o manejo diagnóstico e terapêutico dos pacientes com tumores carcinoides gástricos.

Na vigência de doença metastática, o emprego dos análogos da somatostatina é de grande utilidade, particularmente nos pacientes com síndrome carcinoide. Antagonistas dos receptores da 5-HT, como ondansetron ou ciproeptadina, também já foram utilizados nesse contexto. A quimioterapia sistêmica está indicada na presença de metástases de tumores do tipo III pouco diferenciados. Estudos com radioterapia em tumores sintomáticos metastáticos ou irressecáveis também têm sido relatados, com boa tolerância dos pacientes. Nos casos de metástases hepáticas, ligadura ou embolização da artéria hepática com partículas de Gelfoam®, associada à quimioterapia, pode provocar regressão tumoral em mais de 70% dos casos.

Tumores estromais gastrintestinais

Introdução

O tumor estromal gastrintestinal (GIST) é uma neoplasia mesenquimal relativamente rara, que acomete o trato gastrintestinal em todos os segmentos. Aproximadamente 60% deles ocorrem no estômago, 25% no intestino delgado e 10% em cólon ou reto. Outras localizações menos frequentes incluem esôfago, vesícula biliar, apêndice, omento e retroperitônio. À microscopia óptica, a semelhança dos achados histopatológicos torna difícil sua diferenciação com outros tumores não epiteliais, como os leiomiossarcomas e, por esse motivo, um marcador imuno-histoquímico (CD117), capaz de detectar a proteína KIT, passou a ser empregado como ferramenta complementar essencial no diagnóstico dos GIST.

Epidemiologia

Os GIST representam aproximadamente 2,2% das neoplasias gástricas. Estimativas norte-americanas repor-

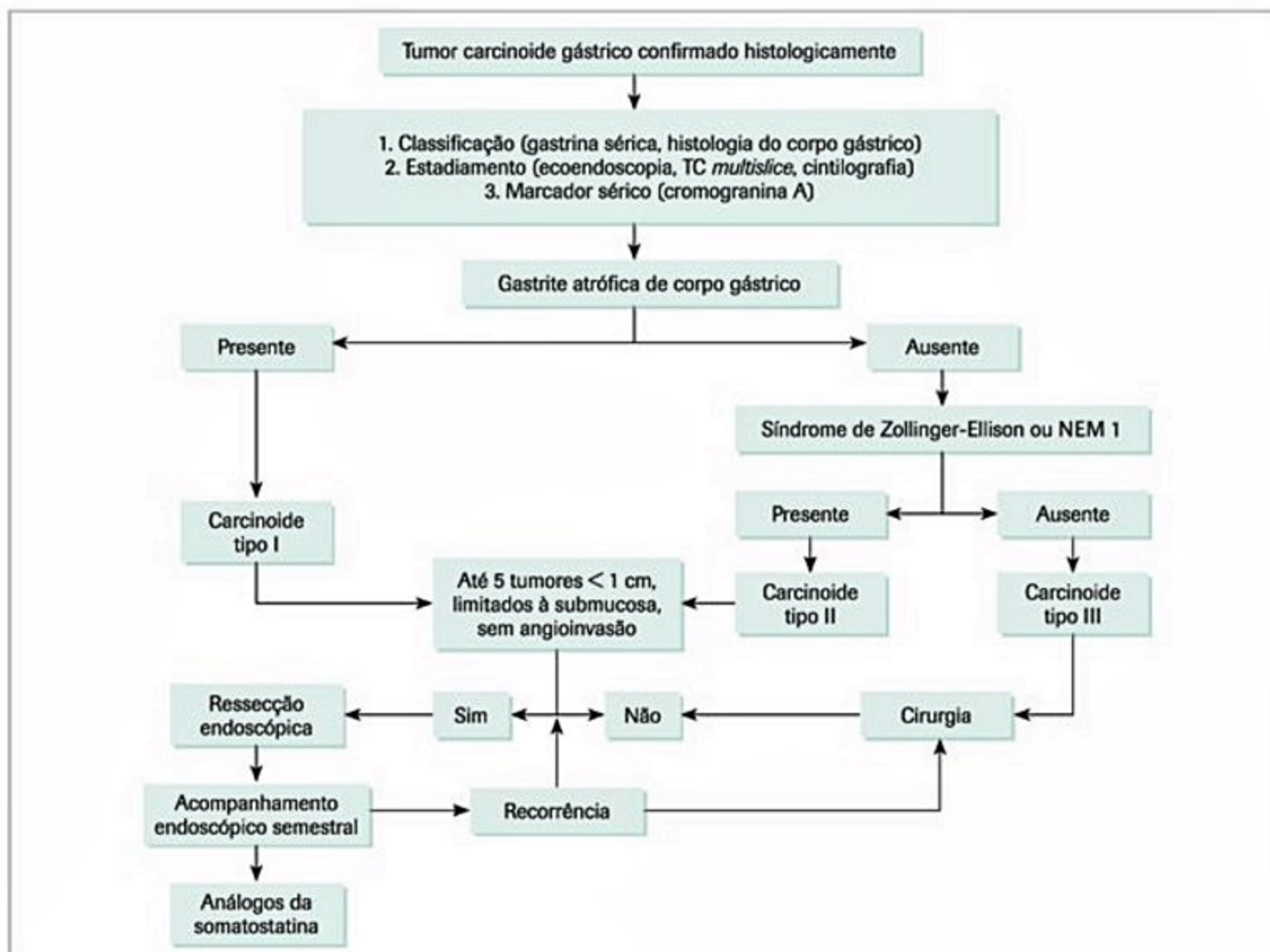



Figura 10. Diagnóstico e tratamento dos tumores carcinoides gástricos.
TC: tomografia computadorizada.

tam que a incidência estimada de GIST é de 14,5 casos por milhão, o que representa cerca de 4 a 5 mil casos novos por ano. Dados mais recentes apontam para uma frequência muito maior de GIST gástricos subcentimétricos, identificados de forma incidental[43]. Ocorre mais frequentemente em adultos mais velhos, com média de idade de 60 anos ao diagnóstico.

Os GIST gástricos têm melhor prognóstico que os extragástricos; linfonodos regionais raramente são acometidos por metástases, embora a disseminação para fígado, grande omento e pulmões seja frequente. As dimensões variam desde menores que 0,5 cm a tumores grandes, com invasão de órgãos vizinhos, e o diâmetro médio parece estar em 6 cm, com tendência à redução, na medida em que sua detecção por exames endoscópicos e ultrassonográficos tem se tornado mais precoce.

Etiologia e fisiopatogenia

Os GIST são originários das células de Cajal e cerca de 80% seguem curso clínico benigno. Quase 95% desses tumores expressam a proteína KIT, produto da mutação do proto-oncogene c-kit receptor da tirosinaquinase (receptor do fator de células-tronco CD117), detectada por técnicas imuno-histoquímicas. A inibição do KIT, como veremos, vem constituindo alvo bem definido na terapêutica dos GIST. Em cerca de 30% dos casos em que não há a mutação do KIT, observam-se mutações no gene que codifica o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa), que também tem sido implicado na oncogênese dos GIST[44].

A maioria dos GIST localiza-se no estômago proximal. O tipo de crescimento parietal mais comum projeta-se da camada muscular própria para fora do estômago e o segundo tipo mais comum é o ulcerado transmural. A apresentação macroscópica varia muito, podendo ser bem delineado, bocelado e protuso sobre uma base ampla. Ulcerações são observadas em cerca de 40% dos GIST gástricos, independentemente se benignos ou malignos, e têm significado prognóstico adverso. Calcificações, presentes em pouco mais de 5% dos casos, não têm maior significado de malignidade ou prognóstico. A invasão muscular, representada pela permeação de células tumorais entre as fibras musculares normais, ocorre em 60% dos casos sem que tal aspecto tenha algum significado prognóstico. Algum valor prognóstico pode ser atribuído à necrose de

coagulação ao exame anatomopatológico que, embora possa ser resultante de infarto do tumor em casos benignos, pode estar associada à doença progressiva em termos de morte pelo tumor ou presença de metástases no fígado e na cavidade abdominal. As metástases linfonodais são muito raras e não justificam a dissecção linfonodal durante a intervenção cirúrgica. Maior potencial maligno e doença progressiva ocorrem em lesões do fundo e na junção esofagogástrica, respectivamente, em 36 e 53%, significativamente distintas da frequência desse comportamento registrada no antro (8%).

Entre os tipos histológicos do GIST, 70% são da variante de células fusiformes, 20% são epitelioides e 10% são do tipo misto (Figura 11). Os GIST gástricos predominantes são de células fusiformes. O potencial maligno parece, de modo consensual, estar ligado ao diâmetro maior do tumor e ao número de mitoses, que pode ser contado em 50 campos sob alta resolução à microscopia óptica (CAR) (Quadro 8).

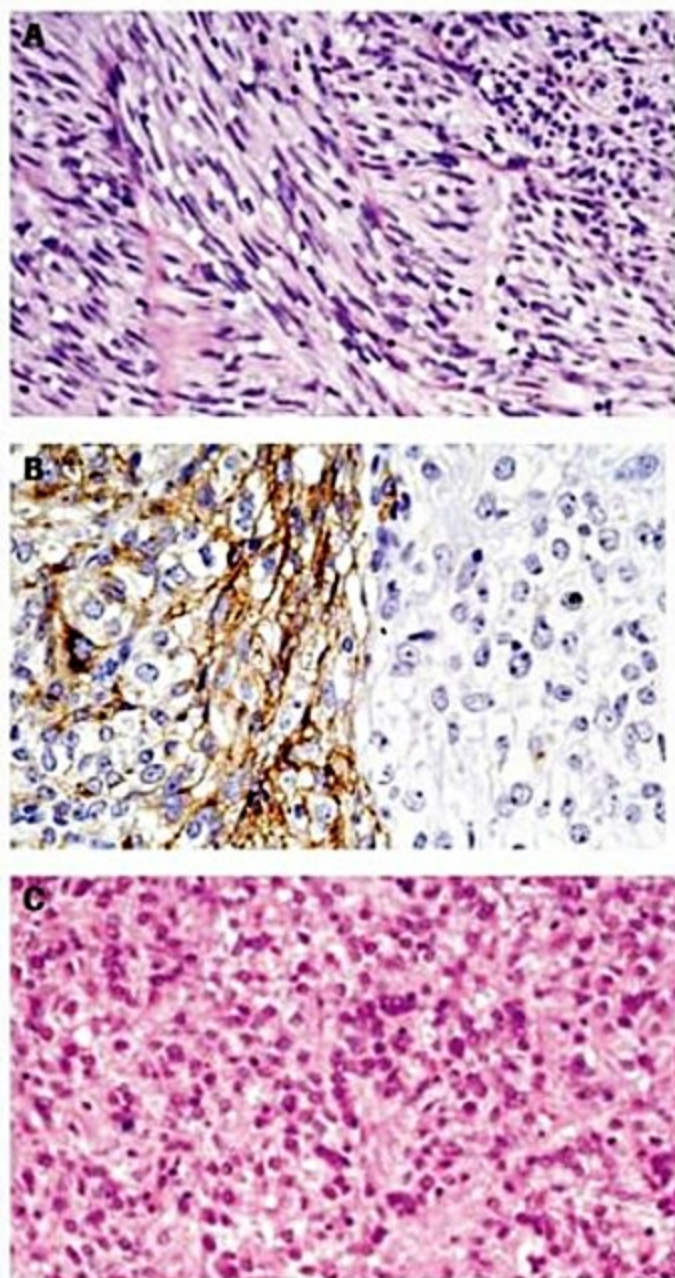



Figura 11. Fotomicroscopia de histologia do GIST gástrico. A: variante de células fusiformes. B: variante de células epitelioides. C: imuno-histoquímica do KIT positiva, com área negativa à direita.

Embora seja rara a descrição de casos familiares em que o acometimento é especialmente no intestino delgado, o GIST também pode, raramente, acontecer em síndromes hereditárias de outra natureza, como na neurofibromatose e na tríade de Carney. Na neurofibromatose, há múltiplos neurofibromas que podem evoluir para neurofibrossarcomas. Na tríade de Carney, o GIST está associado a condromas pulmonares e paragangliomas.

Quadro clínico

Como outros sarcomas, os GISTs tendem a deslocar estruturas adjacentes sem invadi-las, o que justifica o fato de muitos pacientes só apresentarem sintomas quando o tumor atinge grandes proporções.

Muitos pacientes apresentam sintomas inespecíficos, como náuseas, vômitos, massa abdominal palpável (25 a 40%), desconforto ou dor abdominal (20 a 50%). Quadros de obstrução gastrintestinal, apesar de pouco frequentes, também fazem parte da apresentação inicial dos GIST. Cerca da metade dos casos de GIST gástricos cursam com sangramento digestivo, tanto oculto como visível.

A descoberta incidental do tumor é observada em 15 a 20% dos casos, durante uma intervenção abdominal ou após exame de imagem motivado por outras suspeitas clínicas, como colecistite ou carcinoma colorretal.

Diagnóstico

A suspeição diagnóstica pode ser sugerida pela presença de uma lesão subepitelial vista à EDA ou estudo contrastado, ou ainda pelo resultado de uma tomografia ou ultrassonografia, realizados de forma incidental ou em função de sintomas como dor e massa abdominal.

Quadro 8. Classificação histológica dos tumores endócrinos gástricos, segundo a OMS

Grau	Sinônimo	Características
Tumor endócrino bem diferenciado	Carcinoide	Benigno: limitado à mucosa ou submucosa, de tamanho ≤ 1 cm, sem angioinvasão, com atipias de baixo grau ou ausentes Potencial maligno indeterminado: limitado a mucosa ou submucosa, de tamanho > 1 cm ou angioinvasão
Carcinoma endócrino bem diferenciado	Carcinoide maligno	Baixo grau de malignidade: invasão da muscular própria ou metástase linfonodal e/ou hepática, tamanho > 2 cm, com moderado grau de atipias
Carcinoma endócrino pouco diferenciado	Carcinoma de pequenas células	Alto grau de malignidade: com elevado grau de atipias, necrose, invasão vascular ou perineural

Para a confirmação histopatológica, quase 95% dos GIST são identificados com a coloração para anticorpos CD117 em secções de lâminas embebidas em parafina, em contraste com outros tumores não epiteliais, como leiomioma, leiomiossarcoma e schwannoma. No GIST, a mutação presente no gene KIT do cromossoma 4 pode ser detectada por imuno-histoquímica por superexpressão fenotípica da proteína KIT por meio de anticorpos (CD117), na maioria dos casos, e por RT-PCR na minoria deles. A positividade para outros marcadores imuno-histoquímicos incluem o CD34 em 60 a 70%, a actina para músculo liso em 30 a 40% e a S-100 em 5 a 10% dos casos. Mutações em outro receptor da tirosina quinase, o receptor alfa do fator de crescimento plaquetário (PDGFR-alfa), também são úteis na detecção das variantes epitelioides e mistas dos GIST, em que a pesquisa imuno-histoquímica do KIT (CD117) pode ser negativa. Outros tumores podem apresentar CD117 positivos, como neoplasias de mastócitos, gliomas malignos e carcinoma de pequenas células de pulmão, entretanto, quando as características histopatológicas e a apresentação clínica são compatíveis, a positividade para o c-KIT (CD117) confirma o diagnóstico de GIST[45].

No estômago, o diagnóstico pelo exame endoscópico convencional e biópsias é geralmente difícil, uma vez que o tumor habitualmente está recoberto por mucosa normal (Figura 12). O exame de ecoendoscopia mostra, caracteristicamente, o acometimento da terceira ou quarta camada ecográfica (camada muscular própria) e pode sugerir o diagnóstico de GIST e orientar eventuais punções para biópsias.

A TC com o uso de contrastes é o método mais utilizado para estadiamento e planejamento cirúrgico quando o GIST foi comprovado por biópsia. Os tumores apresentam-se como massas sólidas, altamente vascularizadas, com margens bem definidas (Figura 13). Lesões grandes podem ser heterogêneas às custas de áreas de necrose ou hemorragias. A RNM com o uso de contrastes pode ser utilizada com grande eficiência se for uma facilidade disponível.

O escaneamento pelo FDG-PET (*fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*) para os GIST gástricos não melhora o diagnóstico ou o estadiamento, a

Figura 12. Aspecto endoscópico de GIST. Lesão submucosa de pequena curvatura de corpo médio, medindo 2 cm de diâmetro. (Imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.)

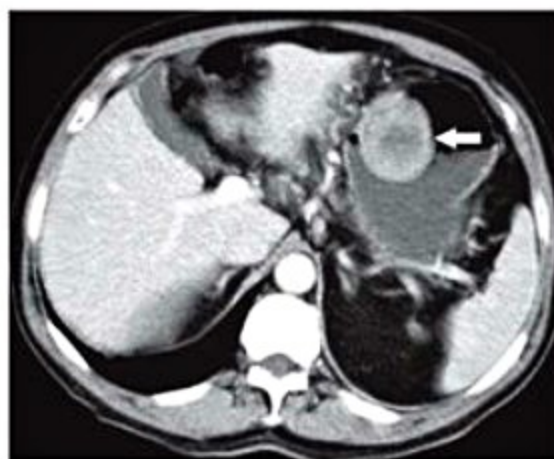



Figura 13. Tomografia computadorizada de abdome: GIST exofítico de corpo gástrico (seta).

não ser que metástases com imagens equívocas sejam diagnosticadas ou em casos com suspeita de recidiva após ressecção cirúrgica, em curso de tratamento com inibidores tumorais como o mesilato de imatinib, para a quantificação da resposta por meio da medida de captação padronizada (SUV). A TC também pode medir essa resposta com eficiência igual por meio do coeficiente de atenuação (HU).

Tratamento

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica. A ressecção varia desde a simples excisão local à ressecção marginal, gastrectomias parciais ou totais. Órgãos vizinhos, como baço, omento, cólon transverso, pâncreas distal e lobo esquerdo do fígado, podem ser ressecados em bloco, sem preocupação com linfadenectomias de qualquer extensão. A chance de cura reside na radicalidade da excisão tumoral, o que faz da recidiva local um evento muito raro nos GIST gástricos.

Desconsiderados a atividade mitótica e o tamanho do GIST gástrico, cerca de 50% dos casos sobrevivem por quase 15 anos sem evidências de recidiva da doença. Apenas 17% dos pacientes realmente falecem por causa da doença durante um período de acompanhamento de cerca de 30 anos, e o padrão principal de progressão da doença, nesses pacientes, é o acúmulo de metástases no fígado e a disseminação intraperitoneal.

Entre os pacientes com GIST gástricos maiores de 10,0 cm, aqueles com até cinco mitoses por 50 CAR apresentam sobrevida média de mais de 130 meses; com 6 a 10 mitoses por 50 CAR, sobrevivem em média 80 meses; e com mais de dez mitoses por 50 CAR, sobrevivem em média 18 meses.

O prognóstico dos GIST gástricos difere muito em comparação aos localizados em outras topografias pela raridade de metástases: 2 a 3% nos tumores com menos de 10,0 cm e com menos de cinco mitoses (por 50 CAR); 12% nos tumores com mais de 10,0 cm e com menos de cinco mitoses (por 50 CAR). Pacientes operados de GIST gástricos com essas características têm sobrevida média de 95% após 20 anos.

GIST avançados ou metastáticos não respondem satisfatoriamente a quimioterapia ou radioterapia. Até recentemente, não havia uma opção terapêutica sistêmica eficaz para seu tratamento. O desenvolvimento do mesilato de imatinib, um inibidor da tirosinoquinase, representou importante avanço no tratamento dos GIST avançados. Estudos demonstram que a inibição do receptor c-KIT da tirosinoquinase pelo imatinib (400 mg/dia, via oral) diminui a proliferação das células estromais, induz apoptose e reduz o tamanho das lesões metastáticas (Figura 14). Sua utilização está indicada na doença irressecável ou metastática, mesmo quando esta for passível de ressecção cirúrgica.

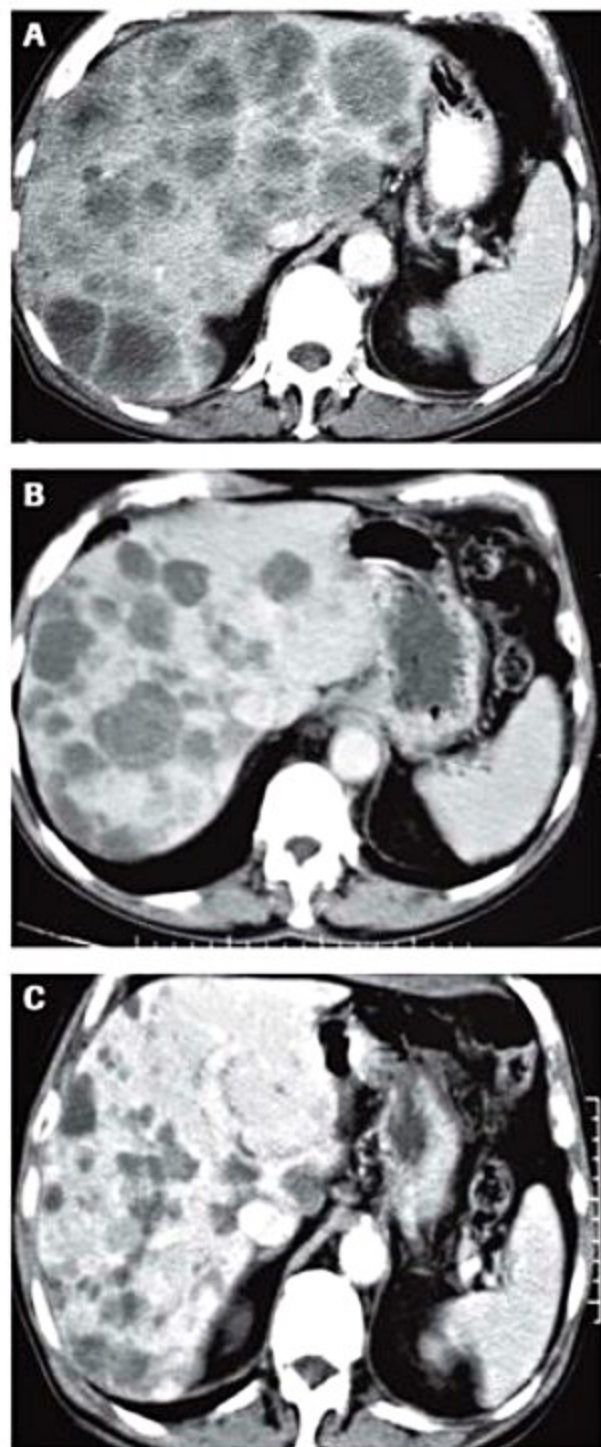



Figura 14. Tomografia computadorizada de abdome de paciente portador de GIST com metástases hepáticas e tratamento com imatinib. A: metástases hepáticas antes da terapia. B: degeneração cística das lesões hepáticas após o início do tratamento. C: significativa involução das lesões hepáticas.

Para GIST avançados, as taxas de resposta parcial e estabilização da doença têm sido, respectivamente, de 70 e 20%, com sobrevida média que alcança quase 60 meses, o que significa uma sobrevida três vezes maior quando comparada com séries históricas. Entre os GIST negativos para mutações do c-KIT, mutações do PDGRF-alfa podem explicar a resposta terapêutica e a sensibilidade ao imatinib observadas em alguns desses casos.

O tratamento com imatinib é, geralmente, seguro e bem tolerado. As reações adversas mais comuns são anemia, edema, náuseas, diarreia, fadiga e *rash* cutâneo, na maioria das vezes, de intensidade leve a moderada. Menos de 2% dos pacientes necessitam interromper o tratamento em decorrência de efeitos adversos. Mortes em decorrência da toxicidade da droga podem ocorrer e estão relacionadas a sangramentos ou hepatotoxicidade. Hemorragias gastrintestinais ou intra-abdominais também podem ser observadas e decorrem da degeneração tumoral induzida pela medicação. À luz das evidências atuais, uma vez iniciado, o tratamento com imatinib deve ser mantido indefinidamente, a menos que ocorram intolerância, progressão da doença ou recusa do paciente[46].

O emprego do imatinib como terapia adjuvante após a ressecção cirúrgica completa do GIST primário ainda vem sendo objeto de estudos, devendo, portanto, limitar-se a protocolos de pesquisa em estudos clínicos controlados. A utilização do imatinib, nesse contexto, pode reduzir a eficácia do tratamento de uma eventual recidiva tumoral e facilitar o aparecimento de clones celulares resistentes ao medicamento. A terapia neoadjuvante com imatinib pode ser considerada em casos selecionados por equipes especializadas e com experiência no tratamento, por exemplo, para induzir citorredução e, dessa forma, facilitar e reduzir a extensão da ressecção tumoral.

Tumores benignos do estômago

Introdução

Os tumores gástricos benignos são neoformações autônomas que crescem lentamente, permanecem limitadas ao local de origem, não infiltram ou destroem os tecidos vizinhos e não ocasionam metástases. Na maioria dos casos, são achados incidentais de exame endoscópico ou radiológico do estômago, sem apresentar relação causal com a queixa que motivou a investigação do paciente. É recomendável a realização de biópsia ou polipectomia endoscópicas das lesões polipoides gástricas, pois o aspecto endoscópico não permite a definição de seu padrão histológico. Embora haja várias maneiras de classificar os tumores benignos do estômago, eles podem, quanto a sua origem, ser divididos em tumores epiteliais e não epiteliais (Tabela 2)[46].

Leiomioma

Leiomiomas são tumores mesenquimais, bem delimitados, não encapsulados, compostos por células fu-

Tabela 2. Classificação consensual do risco de malignidade no GIST primário

Risco	Tamanho (cm)	Mitoses por 50 campos de alta resolução
Muito baixo	< 2	< 5
Baixo	2 a 5	< 5
Intermediário	< 5 5 a 10	6 a 10 < 5
Alto	> 5 > 10 Qualquer	> 5 Qualquer > 10

siformes. Originam-se de células musculares lisas e apresentam marcadores imuno-histoquímicos positivos para desmina e actina de músculo liso, mas são CD34 e CD117 negativos. Leiomioma e leiomiossarcoma verdadeiros são, agora, considerados raros no trato gastrintestinal, exceto no esôfago e na camada *muscularis mucosae* de cólon e reto, na qual são os tumores mesenquimais mais comuns.

Lipoma

São tumores originários de lipócitos maduros e sem atipias que, na maioria dos casos, aparecem na camada submucosa. Ocorrem, com maior frequência, no sexo feminino acima dos 70 anos de idade. São diagnosticados de forma incidental, na maior parte dos casos, e representam o segundo tipo de tumor subepitelial mais encontrado durante o exame endoscópico (os mais comuns são os GIST). Os lipomas gástricos são, geralmente, únicos, de consistência macia e coloração amarelada. Na ecoendoscopia, são identificados como lesões hiperecoicas, localizadas na camada submucosa. O tratamento cirúrgico é reservado apenas para os casos sintomáticos ou que evoluam com aumento de tamanho. O potencial maligno é baixo, e lipossarcomas são raros.

Hemangiomas

São tumores raros, com aspecto endoscópico característico. Apesar de serem basicamente lesões submucosas, apresentam componente mucoso elevado séssil (1 a 2 mm), de aspecto aveludado, coloração avermelhada flamejante, e podem sangrar ao toque (Figura 15). O diagnóstico diferencial faz-se com sarcoma de Kaposi.

Schwannomas

São tumores de bainhas de nervos que não contêm fibras nervosas, também conhecidos como neurofibromas, neurilenomas e neuromas. Histologicamente, schwannomas são indistinguíveis dos tumores de células musculares lisas, exceto pelo fato de estarem quase sempre envoltos por cápsula fibrosa. Endoscopicamente, são indistinguíveis de lesões que surgem da camada submucosa.

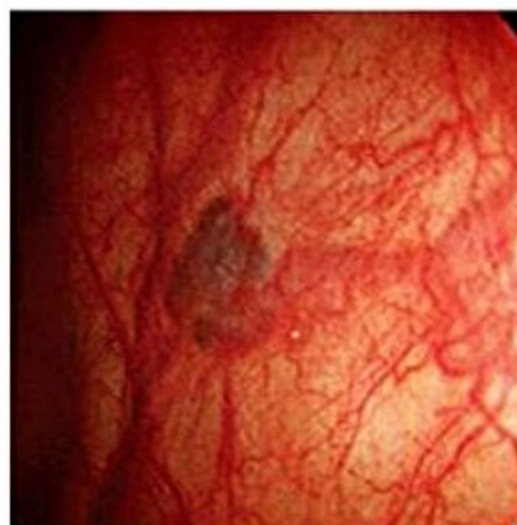



Figura 15. Aspecto endoscópico do hemangioma gástrico. (Imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.)

Tumores de células granulares

Também com origem nas células neurais (de Schwann), endoscopicamente apresentam-se como lesões polipoides sésseis, com aspecto de lesões submucosas, geralmente únicas e menores do que 2 cm.

Pâncreas ectópico

É a variedade mais comum de heterotopia congênita, também chamado pâncreas aberrante. Apresenta formato polipoide séssil, recoberto por mucosa normal e uma umbilicação central que representa resquício de ducto (Figura 16). Pode ocorrer em qualquer localização do trato gastrintestinal, mas, com frequência, localiza-se na grande curvatura do antro gástrico, medindo cerca de 8 a 10 mm de diâmetro. Histologicamente, consiste em tecido pancreático exócrino, com ácinos, ductos e, por vezes, ilhotas de Langerhans. A maioria dos casos é assintomática e não necessita de tratamento ou acompanhamento.

Cisto gástrico

São lesões formadas por glândulas císticas, notavelmente dilatadas, que penetram na camada submucosa. Essas lesões não detêm potencial maligno e, por seu tamanho, frequentemente são confundidas com tumores mesenquimais em exames endoscópicos ou radiológicos.

Duplicação cística gástrica

É uma anomalia congênita rara, com diagnóstico, geralmente realizado, na infância. Em adultos, costuma ser achado incidental de exame. No exame endoscópico, aparece como uma grande tumoração submucosa, de consistência macia, em geral localizada na grande curvatura. A ecoendoscopia é o exame de escolha para diagnóstico e revela uma massa anecoide, com parede contendo todas as camadas da parede gástrica. O exame de TC demonstra um cisto, com conteúdo predo-

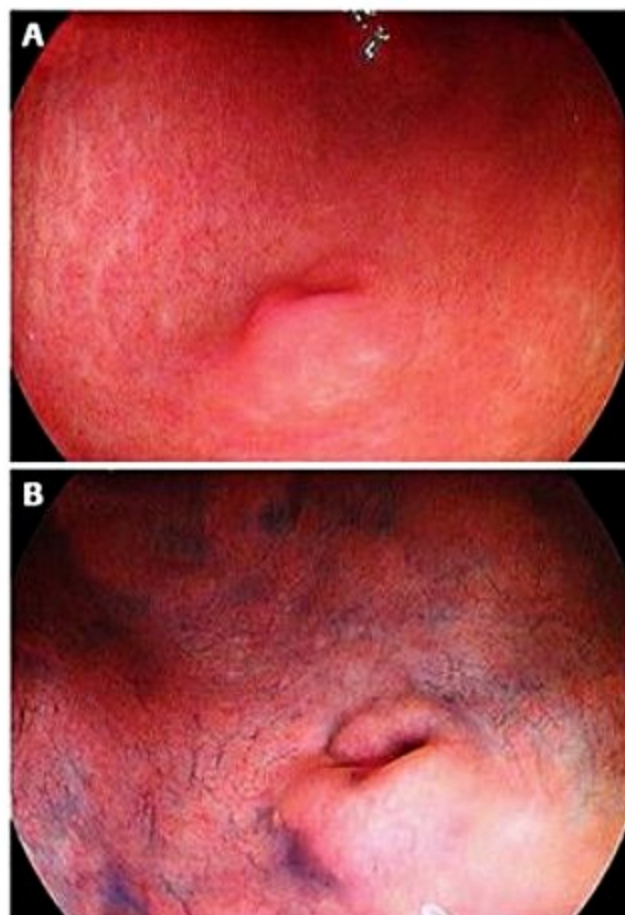



Figura 16. Aspecto endoscópico do pâncreas ectópico. A: localizado em grande curvatura de antro gástrico. B: após cromoscopia com índigo-carmim. (Imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.)

minantemente líquido e estreita associação com a parede gástrica.

Pólipos hiperplásicos

Representam o tipo mais frequente de pólipo epitelial, correspondendo a 60 a 90% de todos os pólipos gástricos. Também são conhecidos como pólipos regenerativos ou inflamatórios. Em cerca da metade dos casos, apresentam-se como lesões únicas que podem acometer qualquer região do estômago. Geralmente são sésseis, com superfície lisa ou levemente lobulada, e de coloração avermelhada (Figura 17). Quando maiores do que 5 mm, podem apresentar erosões em sua superfície ou estarem recobertos por muco. Mais de 90% desses pólipos têm menos de 1,5 cm de diâmetro. Os pólipos hiperplásicos, sobretudo quando múltiplos, estão associados à gastrite crônica atrófica. O *H. pylori* é identificado em 80% dos casos, e há relatos de desaparecimento dos pólipos após erradicação da bactéria. Dos pacientes com gastrectomia à BII, estima-se que 20% desenvolvam pólipos hiperplásicos após 20 anos da cirurgia[48].

Tem sido descrita a ocorrência de displasia (neoplasia intraepitelial) em até 19% dos pólipos hiperplásicos e de alguns casos de transformação maligna. Cerca de 80% dos pólipos hiperplásicos com carcinoma apresentam diâmetro maior do que 2 cm e são pediculados. Após o tratamento com polipectomia, pode haver recidiva, por isso recomenda-se o acompanhamento endoscópico desses pacientes.

Figura 17. Pólipo hiperplásico inflamatório em grande curvatura de antro. (Imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.)

Pólipos de glândulas fúndicas

Também denominados pólipos de Elster, os pólipos de glândulas fúndicas ocorrem com maior frequência em mulheres com idade inferior a 60 anos e constituem o segundo tipo mais comum de pólipo epitelial gástrico. Podem ocorrer em usuários crônicos de IBP, e não há associação com gastrite atrófica ou adenocarcinoma gástrico. Apresentam-se como lesões múltiplas, agrupadas, menores do que 1,0 cm, de superfície lisa, sésseis ou subpediculados e recobertos por mucosa de coloração semelhante à mucosa adjacente (Figura 18). Sua localização predominante é em fundo e corpo gástricos.

A maioria dos casos não está associada com síndromes polipoides; entretanto, mais de 50% dos pacientes com polipose familiar ou síndrome de Gardner apresentam esse tipo de pólipo.

Hamartomas e pólipos associados a síndromes poliposas

São lesões polipoides gástricas normalmente observadas nas poliposes gastrintestinais, como síndrome de

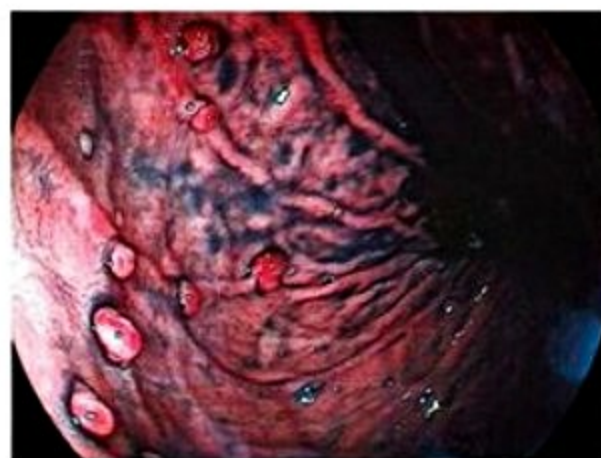



Figura 18. Aspecto endoscópico de pólipos hiperplásicos de glândulas fúndicas em corpo gástrico após aplicação de índigo-carmim. (Imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.)

Peutz-Jeghers, síndrome de Cronkhite-Canada e polipose juvenil, mas também podem ocorrer esporadicamente. São lesões polipoides sésseis ou pediculadas, constituídas por mais de um tecido (epitelial, conjuntivo, muscular). Geralmente são formados por tecido glandular normal, entremeado por bandas de tecido muscular liso oriundo da camada *muscularis mucosae*.

Possuem baixo potencial de malignização, mas há casos de degeneração carcinomatosa em pacientes com síndrome de Peutz-Jeghers, por possível associação com adenomas e não da degeneração dos hamartomas. Na síndrome de Cronkhite-Canada, não há risco de malignização, enquanto na polipose gastrintestinal juvenil, que afeta o estômago em 13% dos casos, as taxas de malignização estão acima de 15%, sendo considerada uma condição pré-maligna.

Pólipo inflamatório fibroide

São lesões não neoplásicas raras, constituídas por tecido fibrótico, vasos sanguíneos e infiltrado inflamatório composto, predominantemente, por eosinófilos. Geralmente são únicos e localizados no antro e na região pré-pilórica. Apresentam formato polipoide subpediculado, recoberto por mucosa normal. Lesões maiores do que 1 cm podem apresentar hiperemia, depressão ou ulceração. Sua etiologia não está definida, mas a maioria dos autores acredita que a lesão seja reacional a processo inflamatório crônico, secundário a infecção bacteriana, parasitária, agente químico, trauma ou alteração metabólica. O tratamento preconizado é a ressecção endoscópica com alça de polipectomia, após avaliação ecoendoscópica, para afastar possíveis complicações.

Adenomas

Adenomas gástricos são lesões pré-cancerosas, caracterizadas histologicamente por epitélio colunar pseudoestratificado, com núcleos alongados e elevada atividade mitótica. Representam o terceiro tipo mais frequente de pólipo gástrico (10%). Nos pacientes com polipose familiar ou síndrome de Gardner, são encontrados em 6 a 12% dos casos. Sua localização mais frequente é no antro gástrico (60%), geralmente, séssil, único e, por vezes, apresentando erosões em sua superfície. Histologicamente, são classificados em três tipos: tubulares, tubulovilosos e vilosos. O tipo tubular é o mais frequente, enquanto os vilosos são raros, grandes, sésseis e habitualmente já apresentam degeneração maligna no momento do diagnóstico. Em geral, o risco de malignização relaciona-se com maior tamanho da lesão e idade mais avançada dos pacientes.

Os adenomas gástricos são frequentememte lesões elevadas ou sésseis, mas podem ser pediculados, de superfície lisa ou multilobulada. O termo *flat adenoma* é empregado quando a lesão apresenta formato plano, levemente elevada em relação à mucosa adjacente, lembrando a forma de platô, semelhante ao câncer gástrico precoce tipo 0-IIa (Figura 19).

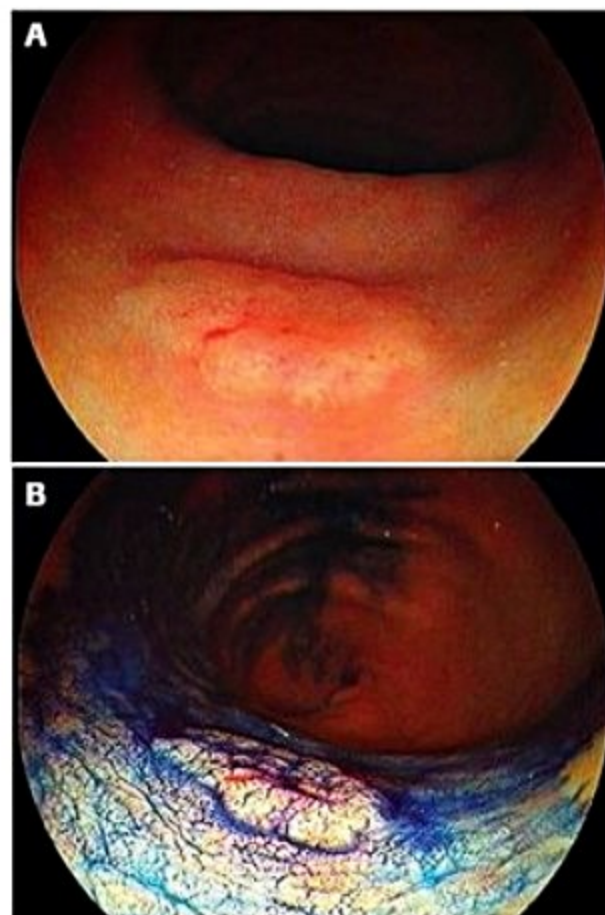



Figura 19. A: adenoma gástrico em grande curvatura de corpo distal medindo 1,5 cm de diâmetro. B: mesmo caso, após cromoscopia com índigo-carmim. [Imagem cedida por (A) Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica, HCFMUSP.]

Seu crescimento é lento, contudo, nas lesões maiores que 2,0 cm, observa-se a presença de carcinoma em mais de 50% dos casos. O diagnóstico de adenoma nas biópsias endoscópicas não exclui a possibilidade de carcinoma na mesma lesão, pois não permite a análise completa da lesão como a que pode ser obtida após polipectomia. Alguns aspectos endoscópicos são indicativos de neoplasia maligna, como depressão, hiperemia, erosões e convergência de pregas.

O tratamento é baseado na ressecção da lesão por polipectomia endoscópica. Se constatada a presença de malignidade no material ressecado, o tratamento adequado como câncer gástrico deve ser indicado. Em razão das taxas de recorrência (0 a 5%) após o tratamento, todos os pacientes devem ser acompanhados com exames endoscópicos periódicos. A primeira reavaliação deve ser realizada um ano após o tratamento; se negativa para novas lesões, deve ser repetida em intervalos de 3 a 5 anos. Após ressecções de pólipos com displasia (neoplasia intraepitelial) de alto grau ou câncer gástrico precoce, o acompanhamento endoscópico deverá ser individualizado[49].

Considerações finais

Tópicos relevantes abordados no capítulo:

- Câncer gástrico (adenocarcinoma).
- Relevância clínica, epidemiologia e classificação histológica do CG (tipo intestinal e difuso).

■ Etiologia e fisiopatologia do CG (fatores ambientais e dietéticos, grupo sanguíneo e fatores genéticos, socioeconômicos, condições pré-cancerosas e infecção pelo *H. pylori)*.

■ Quadro clínico, diagnóstico e estadiamento (EDA, exames histopatológicos e radiológicos).

■ Tratamento endoscópico (indicações no CG precoce) e cirúrgico.

■ Linfoma MALT.

■ Relevância clínica e fisiopatogenia.

■ Quadro clínico, exames complementares (EDA, ecoendoscopia, TC) e estadiamento (classificação de Ann Arbor modificada por Musshoff e Schmidt-Vollmer).

■ Tratamento (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, erradicação do *H. pylori*) e prognóstico.

■ Tumores carcinoides.

■ Relevância clínica, etiologia, fisiopatogenia e classificação (tipos I, II e III).

■ Quadro clínico e diagnóstico (EDA, histopatologia, imuno-histoquímica, ecoendoscopia, TC e gastrina sérica).

■ Tratamento (medicamentoso, endoscópico e cirúrgico).

■ Tumores gastrintestinais estromais (GIST).

■ Relevância clínica, epidemiologia, fisiopatogenia, classificação histológica.

■ Quadro clínico, diagnóstico (exame histopatológico, pesquisa da positividade para o c-KIT, EDA, ecoendoscopia, TC, RNM, PET *scan*).

■ Tratamento (cirúrgico, papel do tratamento medicamentoso) e prognóstico.

■ Tumores benignos.

■ Características e manejo terapêutico dos tumores benignos mais frequentes do estômago: leiomiomas, lipomas, hemangiomas, schwannomas, tumores de células granulares, pâncreas ectópico, cisto gástrico, duplicação cística gástrica, pólipos hiperplásicos, pólipos de glândulas fúndicas, hamartomas e pólipos associados a síndromes poliposas, pólipo inflamatório fibroide e adenomas.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2014.
2. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31-49.
3. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinho I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes Control. 2008;19:689.
4. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer. 2007;10:75.
5. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. Am J Epidemiol. 2010;172:1280.
6. Moss F. Cellular markers in the gastric precancerous process. Aliment Pharmacol Ther. 1998;12:91-109.
7. Barker DJ, Coggon D, Osmond C, Wickham C. Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. Br J Cancer. 1990;61:575.
8. Genta RM. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. Gut. 1998;43(Suppl 1):S35.
9. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. J Clin Pathol. 1993;46:235.
10. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. Arch Intern Med. 1990;150:2022.
11. Landgren AM, Landgren O, Gridley G, Dores GM, Linet MS, Morton LM. Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. Cancer. 2011;117:1163.
12. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to Helicobacter pylori prevalence in an adult population in Brazil. Helicobacter. 2007;12:82-8.
13. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N. Risk of gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter infection. Gut. 1997;40:297-301.
14. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case-control studies nested within prospective cohorts. Gut. 2001;49:347-53.
15. Hartgrink HH, Jansen EPM, Grieken NCT, Velde CJH. Gastric cancer. Lancet. 2009;374:477-90.
16. World Health Organization. The evaluation of carcinogenic risks to humans. Monograph N61. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1994. p.177-241.
17. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature. 2000;404:398-402.
18. Santo S, Okuyama M, Malheiros CA, Gonçalves AJ, Rahal F. Carcinoma gástrico precoce – análise de 48 casos. Rev Col Bras Cir. 1988;15:89.
19. Lourenço LG, Hamda GS. Gastric cancer in Brazil. Gastric Cancer. 2001;4:103-5.
20. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg. 1993;218:583-92.
21. Possik RA. Estudo da laparoscopia no estadiamento do câncer gástrico [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1985.
22. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I: Clinical Classification. Jap J Sug. 1997;21:845-9.
23. Sobin LH, Wittekind CH. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumors. 5.ed. New York: Wiley; 1997.
24. Oguro Y. Endoscopic treatment of early gastric cancer. Dig Endosc. 1991;3:3-15.
25. Fukase K, Matsuda T, Suzuki M, Toda H, Okuyama Y, Sakai JI, et al. Evaluation of the efficacy of endoscopic treatment for gastric cancer considered in terms of long-term prognosis – a comparison with surgical treatment. Dig Endosc. 1994;6:241-7.
26. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. World J Surg. 1987;11:418-25.
27. Zilberstei B, Malheiros C, Lourenço LG, Kassab P, Jacob CE, Weston AC, et al. Consenso Brasileiro sobre Câncer Gástrico: diretrizes para o câncer gástrico no Brasil. Arq Bras Cir Dig. 2013;26:2-6.
28. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoma tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer. 1983;52:1410-16.
29. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet. 1991;338: 1175-6.
30. Lin WC, Tsai HF, Kuo SH, et al. Translocation of Helicobacter pylori CagA into human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Cancer Res. 2010;70:5740.
31. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, et al. Regression of primary low-grade-B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. Lancet. 1993;342: 575-7.
32. Liu H, Ye H, Dogan A, Ranaldi R, Hamoudi RA, Bearzi I, et al. T(11;18)(q21;21) is associated with advanced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma that expresses nuclear BCL10. Blood. 2001;98:1182-7.
33. Musshoff K, Schmidt-Vollmer H. Prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification. Z Krebsforsch. 1977;83:323-41.
34. Stolte M, Morgner A, Alpen B, et al. Evaluation of the long-term outcome of Helicobacter pylori-related gastric-mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. In: Hunt RH, Tytgat GNJ (eds). Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers; 2000. p.541-8.
35. Cogliatti SB, Schmid U, Shumacher U, Eckert F, Hansmann ML, Hedderich J, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. Gastroenterol. 1991;101:1159-70.
36. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. Ann N Y Acad Sci. 2004;1014:13-27.
37. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumors. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:1305-20.
38. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage JK. Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39:1071-84.
39. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid Tumors of the stomach. Surg Oncol. 2003; 12:153-72.
40. Abraham SC, Carney JA, Ooi A, Choti MA, Argani P. Achlorhydria, parietal cell hyperplasia, and multiple gastric carcinoids: a new disorder. Am J Surg Pathol. 2005;29:969-75.
41. Williams GT. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract – selected topics. Histopathology. 2007;50:30-41.
42. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, et al. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. Eur J Endocrinol. 2008;159:475-82.

43. Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, et al. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. Hum Pathol. 2006;37:1527.
44. van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. Cancer. 2005;104:1781-8.
45. Trent JC, Benjamin RS. New developments in gastrointestinal stromal tumor. Curr Opin Oncol. 2006;18:386-95.
46. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Ann Oncol. 2005;16:566-78.
47. Montes CG, Brandalise A, Orihara T, Yamanaka A, Brandalise NA. Tumores benignos do estômago. In: Federação Brasileira de Gastroenterologia. Condutas em gastroenterologia. Rio de Janeiro: Revinter; 2004.
48. Hashimoto CL, Baba ER, Maluf Filho F, Sakai P. Lesões elevadas do estômago. In: Sakai P, Ishioka S, Maluf Filho F (eds). Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. São Paulo: Atheneu; 2001.
49. American Society for Gastrointestina l Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc. 2006;63:570-80.

31 Tumores do Intestino Delgado

Jamile Rosário Kalil
Cláudio Lyoiti Hashimoto
Odilson Marcos Silvestre
Adérson Omar Mourão Cintra Damião

SUMÁRIO

Introdução

O intestino delgado representa 90% da extensão e 75% da superfície de absorção do trato gastrintestinal. Apesar de seu considerável tamanho e de sua localização entre duas áreas de grande incidência de tumores – estômago e intestino grosso – o intestino delgado é responsável por menos de 2% das malignidades do tubo digestório[1,2].

Os tumores do intestino delgado são classificados em *benignos* e *malignos*. Os primeiros são os mais frequentes, geralmente assintomáticos e compreendidos dentro dos seguintes tipos histológicos principais: adenoma, leiomioma, lipoma e hamartoma. As neoplasias malignas costumam desenvolver sintomas inespecíficos, como dor abdominal, sangramento gastrintestinal e perda de peso. Os tipos histológicos mais comuns entre os cânceres do intestino delgado são: adenocarcinoma, tumor carcinoide e linfomas (Quadro 1)[3].

O diagnóstico das neoplasias do intestino delgado constitui um inquestionável desafio ao médico. A dificuldade existe porque os sintomas são inespecíficos, não há marcadores confiáveis para tais doenças e os exames de imagem com melhor acurácia são invasivos ou dispendiosos[2].

Dados epidemiológicos

Há poucos estudos epidemiológicos conduzidos para analisar os tumores do intestino delgado. A maioria deles caracteriza-se como série de casos, com grande variabilidade nos resultados[4].

A incidência do câncer primário de intestino delgado é de 1,2/100.000 homens e 0,8/100.000 mulheres e representa menos de 0,4% de todas as malignidades[4,5]. Além de haver maior incidência entre os homens, os negros têm o dobro de malignidade do intestino delgado que os brancos. Nota-se, ainda, que a incidência eleva-se com o aumento da idade e que o diagnóstico acontece em média aos 65 anos de idade, com o sarcoma e o linfoma surgindo em uma idade um pouco mais precoce (60 a 62 anos) que o adenocarcinoma e o tumor carcinoide (67 a 68 anos)[6,7].

Nas últimas décadas, observou-se aumento expressivo na taxa de incidência de neoplasias malignas do intestino delgado. É provável que esse fato deva-se ao desenvolvimento tecnológico de métodos endoscópicos para avaliação do intestino delgado (Figura 1)[4]. No entanto, parte desse aumento parece ter sido impulsionado por uma incidência crescente dos tumores carcinoides do intestino delgado[8].

No Brasil, há poucos dados disponíveis. Um estudo em militares observou que os tumores malignos do intestino delgado constituem a 13ª causa de morte entre todos os cânceres[9].

Outrossim, na cidade de São Paulo, no período entre 1997 e 1999, foram diagnosticados 277 casos de câncer de intestino delgado, com discreta predominância em homens, tendo sido a causa de 87 mortes no período analisado. Estima-se que a incidência seja maior que a relatada[10].

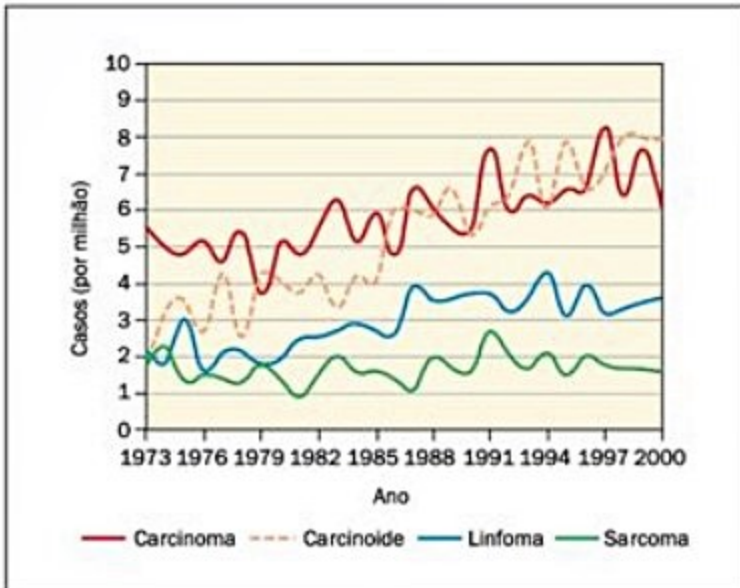



Figura 1. Incidência dos principais tumores malignos de intestino delgado nas últimas três décadas[4].

Quadro 1. Neoplasias do intestino delgado: benignas e malignas[3]

Benignas	Malignas
Adenoma	Adenocarcinoma
Leiomioma	Carcinoide
Lipoma	Linfoma
Hamartoma	Metástases
Linfangioma	Sarcoma
Fibroma	Leiomiossarcoma
Hemangioma	Lipossarcoma
Neurofibroma	Fibrossarcoma
Neurilemoma	Neurofibrossarcoma
Tumores estromais do trato gastrintestinal (GIST)	Angiossarcoma

Etiologia e fisiopatologia

A baixa incidência dos tumores de intestino delgado constitui inesgotável fonte de questionamento de muitos pesquisadores. Admite-se que algumas características desse segmento intestinal serviriam como protetoras contra a carcinogênese, a saber: consistência líquida do conteúdo, trânsito rápido e, portanto, menor tempo de contato entre os carcinógenos e a mucosa, menor quantidade de bactérias, metabolização do benzopireno, maior concentração de tecido linfoide e presença da IgA secretora[1].

Fatores genéticos e ambientais também parecem estar envolvidos na gênese dos tumores do intestino delgado. A maioria dos adenocarcinomas origina-se de adenomas, sugerindo que a sequência adenoma-carcinoma seja conduzida por múltiplas alterações genéticas específicas, semelhante ao evento descrito no câncer colorretal[11,12]. Entre os fatores ambientais, alguns estudos de casos-controle mostram que a dieta rica em carnes vermelhas, açúcar refinado, alimentos defumados e a ingestão de bebidas alcoólicas estão associadas a um maior risco[13-16]. A associação com tabagismo e obesidade é controversa[13].

Diversas doenças, algumas delas de cunho hereditário, têm inquestionável relação com os tumores malignos do intestino delgado: síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Gardner, polipose colônica familiar, doença de Crohn, doença celíaca, imunodeficiências e desordens autoimunes[17]. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de tumores no intestino delgado estão listados no Quadro 2.

Quadro 2. Fatores de risco para tumores do intestino delgado

Maiores
Etnia: afrodescendente
Idade: > 50 anos
Sexo masculino
Doença celíaca
Doença de Crohn
Síndromes de polipose adenomatosa e hamartomatosa herdadas
Polipose adenomatosa familiar
Câncer colorretal não polipoide hereditário
Síndrome de Peutz-Jeghers
Menores
Câncer anal, colecistectomia, dieta rica em gordura, doença de Hodgkin, câncer de pele, tumor de Wilms

Patologia

Todos os tecidos que compõem a parede intestinal podem originar tumores. Há, aproximadamente, 40 tipos histológicos identificados, classificados em benignos e malignos (Quadro 1)[3].

O adenoma constitui a neoplasia benigna assintomática mais comum, responsável por um terço das lesões benignas, com distribuição em toda a extensão do intestino delgado, mas principalmente no duodeno e no íleo[3]. Aproximadamente 45% dos casos apresentam sinais de malignização no momento do diagnóstico. Os leiomiomas representam a primeira causa de tumor benigno sintomático do intestino delgado, com sua origem na camada *muscularis propria* ou, menos comumente, na camada *muscularis mucosae*. Os lipomas surgem da camada submucosa e são mais frequentes no íleo[1].

No caso de tumores malignos, no ano 2000, de acordo com o National Cancer Data Base (NCDB), a frequência de tumores carcinoides superou a de adenocarcinomas e esses tumores tornaram-se os principais representantes desse grupo[8]. O adenocarcinoma acomete as porções mais proximais do intestino delgado e, assim como os adenomas, surge das glândulas mucosas do epitélio, podendo ser uma complicação rara da doença celíaca ou da

doença de Crohn. Os tumores carcinoides surgem das células enterocromafins e localizam-se preferencialmente no íleo, assim como os linfomas chamados ocidentais (células T). Estes últimos também podem complicar a doença celíaca e a doença de Crohn[3].

Quadro clínico

A apresentação clínica dos tumores malignos do intestino delgado costuma ser insidiosa, com queixas inespecíficas[1]. Os achados mais comuns com as respectivas incidências são os seguintes: dor abdominal intermitente (65%), perda de peso (50%), anorexia (50%), obstrução (25%), perfuração intestinal (10%), sangramento e anemia ferropriva[3]. A perfuração costuma ser mais comum nos casos de linfoma e sarcoma.

Como tais queixas também são comuns em várias outras doenças mais prevalentes (p. ex., doença de Crohn, câncer colorretal), o diagnóstico dos tumores do intestino delgado costuma ser tardio, acontecendo, em geral, sete meses após o início dos sintomas[18]. Os tumores benignos, por sua vez, geralmente são assintomáticos e descobertos em autópsias[3]. Não há achados clínicos que permitam saber o tipo específico de tumor de intestino delgado, mas há determinadas características que sugerem o tipo de tumor (Quadro 3)[1].

Diagnóstico

A abordagem mais específica para cada tipo de tumor, entre os mais comuns, será descrita mais adiante.

Anamnese e exame físico constituem a base de qualquer investigação diagnóstica. Após isso, para que haja suspeita de tumor de intestino delgado, deve-se primeiramente excluir a presença de doença no esôfago, no estômago e nos cólons, o que torna necessária a realização de exames desses segmentos, preferencialmente por endoscopia[2].

Em seguida, exames de menor custo e menos invasivos, como o trânsito de intestino delgado (Tide), tradicional ou digital, e o ultrassom abdominal, têm o seu lugar, apesar da baixa sensibilidade e consequente valor preditivo negativo baixo[1]. Sem dúvida, a tomografia computadorizada (TC) *multislice* de abdome, com contraste venoso e gastrintestinal, ganhou maior importância nos últimos anos com a melhora da tecnologia do método e incremento na sensibilidade para detecção de doenças do intestino delgado[19]. A enterografia pela ressonância magnética (RM) é similar à realizada com TC com o benefício de evitar exposição à radiação ionizante. Uma adequada distensão do lúmen do intestino delgado é essencial para uma boa avaliação por esse método. Em alguns casos, é possível diferenciar entre os diversos tipos de tumores baseado nas características entre as imagens em T1 e T2[20].

A enteróclise constitui método realizado com duplo contraste injetado na luz intestinal por sonda nasoentérica e oferece acurácia melhor que a do Tide[1].

Os métodos endoscópicos do intestino delgado são conhecidos como enteroscopia e incluem a *push*-enteroscopia anterógrada, a enteroscopia com duplo balão e a enteroscopia retrógrada (por via retal). Esses métodos foram aperfeiçoados nos últimos anos, atingindo maior extensão de cobertura no intestino, porém com o inconveniente de serem invasivos. Mas, sem dúvida, constituem excelente alternativa na investigação de tumores do intestino delgado, já que permitem visualização direta e biópsia da lesão encontrada[1].

A cápsula endoscópica foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) em 2001. Desde então tem sido empregada para avaliar a causa de sangramento intestinal e de várias doenças do intestino delgado, inclusive tumores[21]. Alguns estudos têm revelado que a cápsula endoscópica tem melhor sensibilidade quando comparada com outros métodos[22]. Deve-se ressaltar que a cápsula está contraindicada nos casos com suspeita de estenose intestinal pelo risco de impactação. É recomendável, portanto, um estudo com Tide antes da realização do exame com cápsula endoscópica[21,22].

A tomografia por emissão de pósitron (PET) é uma técnica da medicina nuclear que utiliza um marcador (fluorine-18 fluorodesoxiglicose – [^{18}F]FDG) combinado com TC ou RM para identificar áreas anatômicas de aumento da atividade metabólica tecidual. Alguns autores têm relatado que o PET [^{18}F]FDG identifica focos de aumento de captação no intestino delgado que correspondem a metástases de cânceres gástricos ou de cólon. Ele é útil, ainda, para monitorar a resposta ao tratamento de linfomas do intestino delgado e de tumores estromais (GIST)[20].

Quadro 3. Sinais e sintomas que sugerem determinado tipo de tumor do intestino delgado

Sinais/sintomas	Tumor mais provável
Icterícia + melena	Carcinoma de ampola de Vater
Flushing + diarreia	Carcinoide (metastático)
Febre + diarreia + perda de peso	Linfoma
Obstrução intestinal	Lipoma
Intussuscepção + pigmentação melânica	Síndrome de Peutz-Jeghers
Sangramento + perfuração	Leiomiossarcoma/linfoma

Tumores benignos do intestino delgado

Adenoma

Constitui o tumor assintomático mais comum e encontrado geralmente em necropsias. Pode ocorrer isoladamente ou associado às síndromes de polipose hereditária. O local mais acometido do intestino delgado é o duodeno, e os três principais subtipos são: tubular, viloso e adenomas de glândulas de Brunner (Figuras 2 e 3). Quando presente, deve ser ressecado por endoscopia em

Figura 2. Adenoma de segunda porção duodenal de 1 cm de diâmetro, com aspecto plano deprimido (0-IIc) sob visão endoscópica convencional (**A**) e pós-cromoscopia com índigo carmim (**B**) (Dr. Cláudio L. Hashimoto – Hospital Santa Cruz, São Paulo).

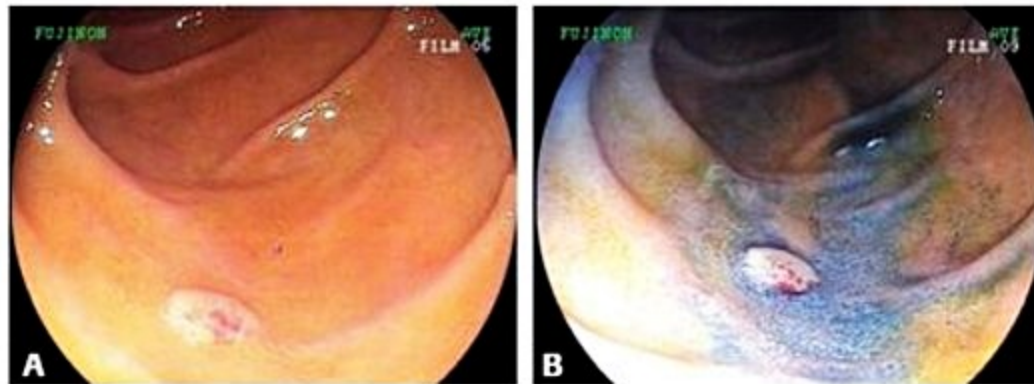



Figura 3. Adenoma de segunda porção duodenal de 0,5 cm de diâmetro, com aspecto plano elevado (0-IIa) sob visão endoscópica convencional (**A**) e pós-cromoscopia com índigo carmim (**B**) (Dr. Cláudio L. Hashimoto – Hospital Santa Cruz, São Paulo).

virtude do seu potencial para transformação maligna. Algumas séries de casos mostram incidência de até 45% de transformação maligna em adenomas duodenais. Após a ressecção de tais neoplasias, um programa de vigilância endoscópica deve ser mantido[3]. Além disso, pacientes com adenomas duodenais esporádicos devem realizar *screening* para câncer colorretal, já que possuem maior risco de desenvolver esse tipo de neoplasia[23-25].

Leiomioma

É o tumor benigno sintomático mais comum, acometendo principalmente o jejuno de pessoas com 50 anos de idade. Constitui um tumor único, pequeno, bem circunscrito e que se origina da camada submucosa do intestino delgado. Microscopicamente, são constituídos por células musculares lisas bem diferenciadas[1,26].

Em decorrência da sua intensa vascularização, costumeiramente manifesta-se com sangramento gastrintestinal[1]. A ressecção deve ser feita sempre que possível. Essa neoplasia costuma ter bom prognóstico[3].

Lipoma

Os lipomas constituem a terceira neoplasia benigna mais comum do intestino delgado. Geralmente, são assintomáticos e têm localização, preferencialmente, mais distal[1] (Figura 4).

Quando os lipomas são sintomáticos, eles costumam apresentar-se com quadro de obstrução intestinal intermitente ou sangramento, frequentemente atribuído à presença de intussuscepção. O exame de trânsito intestinal com bário sugere lesão intramural bem circunscrita. A TC revela massa homogênea com atenuação de gordura. Endoscopicamente, o lipoma tem coloração amarelo-alaranjada. O potencial de malignização do lipoma é baixo ou nulo[1].

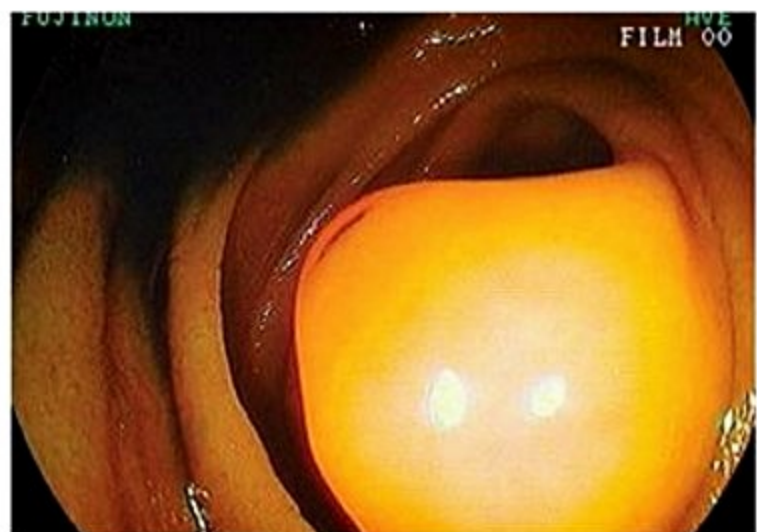



Figura 4. Lipoma em jejuno (Dr. Cláudio L. Hashimoto – Hospital Santa Cruz, São Paulo).

Tumores estromais do trato gastrintestinal

Os tumores denominados *gastrointestinal stromal tumor* (GIST) constituem um tipo de neoplasia com origem no tecido mesenquimal, como o lipoma e o leiomioma, mas que não apresentam diferenciação tecidual completa, constituindo um tipo independente de tumor com origem estromal. Além disso, há marcadores moleculares característicos do GIST: mutação KIT (presente em 80% dos casos) ou mutação no receptor da tirosinaquinase (receptor alfa do fator de crescimento derivado da plaqueta)[27,28].

Esses tumores podem acometer qualquer porção do trato digestório, e o intestino delgado é o segundo local mais acometido (~34%), em seguida da topografia gástrica (60%). Os homens são mais acometidos, com maior incidência entre os negros. O diagnóstico ocorre em média aos 63 anos[29].

Na maioria dos pacientes não há sintomas e tais neoplasias são achados incidentais. Outras vezes, manifestam-se por sangramento gastrintestinal (40%), efeito massa (40%) ou dor abdominal (20%)[30].

O GIST frequentemente ocasiona metástases hepáticas e não costuma comprometer linfonodos regionais[27].

Quando há detecção de malignidade, o estadiamento geralmente mostra que a maioria dos tumores (53%) está localizada, 19% apresentam metástases regionais e 23% têm metástases a distância[29].

Na suspeita de tais tumores, deve-se proceder à realização de tomografia computadorizada com contraste intravenoso, no qual haverá detecção do GIST que se caracteriza por impregnação pelo contraste. Os métodos de enteroscopia são importantes ferramentas para o diagnóstico. O ultrassom endoscópico é útil para localizar o tumor, guiar a biópsia e estadiar a doença[3].

A ressecção cirúrgica, preferencialmente por via laparoscópica, constitui a terapêutica de escolha. Nos casos de inoperabilidade, um inibidor da tirosinaquinase (imatinibe) pode ser usado[3].

A sobrevida dos pacientes com GIST de intestino delgado depende da presença de margem cirúrgica livre de tumor, do tamanho e da atividade mitótica. Nos pacientes com ressecção completa da neoplasia, 42% estão vivos após 5 anos, todavia, apenas 8% daqueles com margens cirúrgicas comprometidas viverão cinco anos[30].

Tumores malignos do intestino delgado

Adenocarcinoma

Os adenocarcinomas representam 25 a 40% dos cânceres do intestino delgado (Figura 5). Geralmente esses tumores acometem pacientes entre 50 e 70 anos e têm discreta predominância no sexo masculino[6,8]. Em geral, surgem a partir de um adenoma, sendo a doença de Crohn o mais importante fator de risco. Outros fatores de risco são: doença celíaca, fibrose cística, polipose adenomatosa familiar, doença ulcerosa péptica, dieta rica em carne vermelha e gordura[31]. O quadro clínico dos pacientes com adenocarcinoma de delgado é, em geral, inespecífico, mas podem manifestar-se com obstrução ou sangramento[1].

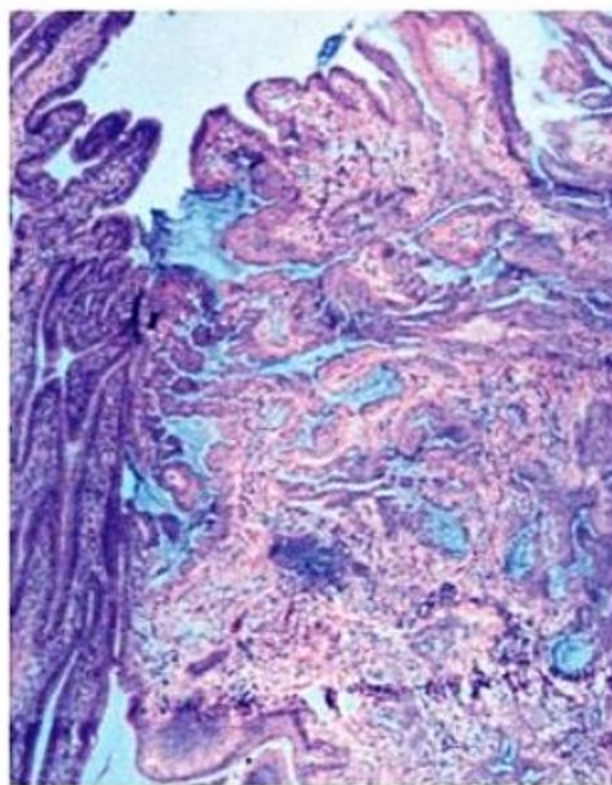



Figura 5. Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de intestino delgado. Coloração hematoxilina-eosina.

A incidência do adenocarcinoma é maior no duodeno e diminui progressivamente nos demais segmentos do intestino delgado. Exceção à regra são os pacientes com doença de Crohn, já que 70% dos adenocarcinomas nesses pacientes se originam no íleo – sítio primário do processo inflamatório[32].

O diagnóstico demora em média 6 a 8 meses, de forma que a ressecção curativa será possível em apenas 40 a 65% dos pacientes. O emprego da quimioterapia ou da radioterapia tem gerado resultados desapontadores. Tais terapêuticas são usadas em casos isolados como terapia adjuvante ou mesmo em casos de tumores irressecáveis. A sobrevida em cinco anos varia de 40 a 60% para aqueles com tumor ressecável e 15 a 30% para os pacientes com critérios de irressecabilidade[31].

Sarcomas

Os sarcomas representam aproximadamente 10% dos cânceres do intestino delgado, com localização preferencial no jejuno, no íleo e no divertículo de Meckel. A forma mais comum é o leiomiossarcoma (75%), seguido por fibrossarcoma, lipossarcoma e angiossarcoma[3]. Os vários subtipos mostrarão comportamento biológico variável. Caracterizam-se por crescimento lento, geralmente extraluminal, manifestando-se tardiamente na sua evolução, já que tipicamente não há obstrução do lúmen.

Os sintomas mais comuns são dor abdominal, perda de peso, sangramento, perfuração ou massa palpável. A disseminação ocorre por via hematogênica, de forma que

no momento do diagnóstico os sítios mais comuns de metástases são fígado, pulmões e ossos. Histologicamente, esses tumores oferecem dificuldades na sua diferenciação com os tumores benignos[30].

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica. Nos pacientes com tumores irressecáveis, atualmente está indicado esquema quimioterápico com doxorrubicina. A sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 50% e está condicionada ao tamanho do tumor e ao grau de ressecabilidade cirúrgica[3].

Tumor carcinoide

Os tumores carcinoides são neoplasias neuroendócrinas que se originam das células enterocromafins, presentes na mucosa do trato gastrintestinal[33]. Esses tumores surgem mais comumente no íleo, nos 60 cm proximais à válvula ileocecal. A presença de múltiplos nódulos sincrônicos em 30% dos pacientes torna mandatória a inspeção cuidadosa de todo o intestino delgado para excluir outros sítios de doença[34]. Em séries mais recentes, os tumores carcinoides representam, aproximadamente, 40% das neoplasias malignas primárias do intestino delgado e têm sido diagnosticados em pacientes entre 20 e 80 anos, com maior incidência na sexta década de vida[6,8].

A maioria dos pacientes é assintomática, porém, quando presentes, os sintomas mais comuns são dor abdominal (40%) e sintomas de obstrução do intestino delgado. Em apenas 7% dos casos a chamada síndrome carcinoide está presente.

A síndrome carcinoide tende a manifestar-se nos casos em que existem metástases (hepáticas ou pulmonares) e caracteriza-se por *flushing* (85%), diarreia aquosa e explosiva (80%), broncoespasmo (19%), telangiectasias (25%), pelagra e acometimento das valvas do lado direito do coração (40%), que pode evoluir para insuficiência cardíaca direita[18]. Os sintomas são causados pela secreção tumoral de substâncias como: histamina, prostaglandinas, substância P, gastrina, corticotropina, enolase neuroespecífica; serotonina é o principal responsável pela sintomatologia[35]. A ingestão de alimentos que contêm tiramina (p. ex., queijo, chocolate e álcool) e atividade física podem precipitar os sintomas.

Na investigação do tumor carcinoide, recomenda-se a dosagem dos dois marcadores: a cromogranina A e o ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA). A dosagem da cromogranina A sérica tem sensibilidade de 95% e especificidade de 80% e constitui importante marcador da doença[1]. O 5-HIAA é um metabólito da serotonina excretado e medido na urina de 24 horas, mas apresenta baixa acurácia diagnóstica, inferior à cromogranina A tanto em sensibilidade como em especificidade[36].

Os estudos de imagem são importantes para a localização do tumor. O estudo contrastado com bário (TIDE) pode ser usado, mas, em geral, pouco acrescenta ao diagnóstico. A TC e a RM têm maior acurácia, demonstrando um típico padrão estrelado do tumor carcinoide (Figura 6)[33].

Figura 6. Imagem de tomografia computadorizada de abdome com tumor carcinoide (seta).

A cintilografia com 111 In-pentetreotide tem sensibilidade de 90%. Há também a cintilografia com I-meta-iodobenzilguanidina (I-MIBG), cuja sensibilidade atinge 85%. O ultrassom endoscópico também pode ser usado[35].

Nos pacientes com síndrome carcinoide, é obrigatória a realização de ecocardiografia para avaliação cardíaca[33].

O tratamento é fundamentado na ressecção do segmento intestinal acometido pelo tumor e esvaziamento de linfonodos mesentéricos[36]. Os sintomas da síndrome carcinoide podem ser aliviados com o emprego do octreotide. A codeína e a colestiramina melhoram o quadro diarreico e, nos casos de broncoespasmo, os beta-2-agonistas podem ser usados[33].

O prognóstico varia conforme a extensão da doença. Em tumores sem metástases hepáticas, a sobrevida em cinco anos varia de 75 a 99%, enquanto com metástases 0 a 50% estarão vivos no final deste período[33].

Linfomas

O trato gastrintestinal é o sítio extranodal mais comum de neoplasias malignas do tecido linfoide, sendo o estômago e o intestino delgado os sítios mais comuns (Figura 7). A imensa maioria dos casos deve-se aos tumores não Hodgkin. Os linfomas intestinais primários são classificados em linfomas de células B e linfomas de células T[3].

No caso dos linfomas de células B, há os linfomas MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), com a doença imunoproliferativa do intestino delgado (Dipid) incluída como uma variante desse grupo ao lado de outros tumores provenientes dos linfócitos B (Quadro 4). Os tumores provenientes das células T são mais raros e, nesse grupo, o linfoma intestinal de células T tipo enteropático é o principal representante[37].

Vale lembrar que o intestino delgado também é local de acometimento secundário por linfomas, principalmente nos casos de doença disseminada. Logo, deve-se afas-

Figura 7. Linfoma de intestino delgado (Dr. Cláudio L. Hashimoto – Hospital Santa Cruz, São Paulo).

Quadro 4. Classificação dos linfomas intestinais
Linfomas de células B
Linfomas Malt ▪ Doença imunoproliferativa do intestino delgado (Dipid) (considerada variante dos linfomas Malt)
Linfoma de células do manto
Linfoma folicular
Linfoma de Burkitt
Linfomas de células T
Tipo enteropático

tar a possibilidade de a doença ter se iniciado em outro local. Isso se faz pela obtenção de imagens do tórax, do abdome e da pelve e pela realização de esfregaço de sangue periférico, para então concluir que a doença é restrita ao intestino delgado ou predomina nesse local[38].

O linfoma do tipo Malt do intestino delgado, recentemente denominado linfoma extranodal de células B da zona marginal, constitui o tipo histológico mais comum entre os linfomas. No estômago, a associação entre *Helicobacter pylori* e esse tipo de linfoma está estabelecida. No intestino delgado há relatos dessa correlação, porém, com menor nível de evidência. A hipótese dessa associação baseia-se em relatos de cura do tumor após a erradicação do *H. pylori*[39].

Um importante fator de risco para a neoplasia é a presença de algumas imunodeficiências e doenças autoimunes. O íleo terminal é geralmente o local acometido. Homens idosos constituem o grupo com maior incidência. O tratamento é cirúrgico, com eventual emprego de quimioterapia adjuvante[3].

A doença imunoproliferativa do intestino delgado (Dipid) constitui uma variante do linfoma Malt. Também é conhecida como linfoma do Mediterrâneo ou doença da cadeia alfa pesada e consiste em infiltração linfoplasmocitária da mucosa de todo o intestino delgado (principalmente nos segmentos proximais) e linfonodos mesentéricos[40-42].

Nas fases iniciais da doença não há caracterização de um linfoma propriamente dito – embora o potencial maligno já exista desde o início –, motivo pelo qual a Organização Mundial da Saúde recomenda o uso do termo Dipid como mais adequado[40,42].

Classifica-se a Dipid nas formas secretora (geralmente secreção de imunoglobulina-A (IgA) anômala, com cadeias pesadas incompletas e ausência de cadeias leves) e não secretora, isso porque na maioria dos casos há detecção de uma IgA anômala que é secretada pelas células B. A etiopatogenia da Dipid envolve fatores ambientais que interagem com aspectos genéticos. Existe associação demonstrada entre a Dipid e alguns antígenos leucocitários humanos. Quanto aos fatores ambientais, alguns autores demonstraram a presença do *Campylobacter jejuni* no intestino de pacientes com Dipid que apresentaram resposta rápida e efetiva ao tratamento com antibiótico[43].

O sexo masculino é o mais acometido, com média de idade de 25 anos no momento do diagnóstico. A doença apresenta-se de forma insidiosa, com dor abdominal, diarreia crônica, má absorção e perda ponderal[44,45].

As alterações macroscópicas mais comuns da Dipid são o espessamento proximal do intestino delgado (particularmente do jejuno) e a linfoadenopatia dos nódulos mesentéricos adjacentes[45].

Histologicamente, a Dipid caracteriza-se por infiltrado celular linfoplasmocitário denso na mucosa e na submucosa, difusa e continuamente ao longo do intestino delgado, principalmente na sua porção proximal. Por outro lado, nos casos que não são Dipid, o infiltrado celular é descontínuo, com alterações restritas aos locais com alterações macroscópicas. Essa diferença pode ser responsável pela peculiaridade do quadro clínico.

A natureza focal e transmural dos tumores não Dipid predispõe ao sangramento, à perfuração e à obstrução e, em geral, não há quadro de diarreia crônica e má absorção intestinal, visto que existem áreas de intestino livre de alterações histológicas que promovem a absorção intestinal de nutrientes[45].

As alterações laboratoriais na Dipid incluem elevação das provas de atividade inflamatória (p. ex., velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa, alfa-1-glicoproteína ácida) e detecção de imunoglobulina anômala por meio de técnicas de imunoeletroforese, além dos achados inerentes à síndrome de má absorção[42].

Os exames endoscópicos permitem a retirada de tecido intestinal para o diagnóstico da doença, mas exames radiológicos também devem ser realizados para excluir outros diagnósticos. Recomenda-se a realização de laparoscopia com biópsia do intestino e também de linfonodos intra-abdominais nos casos em que a biópsia endoscópica não revelar estágio A da doença de acordo com a classificação de Galian et al.[46] (Quadro 5 e Figura 8).

O tratamento da Dipid é feito conforme o estadiamento da doença. Quando se trata de doença precoce (es-

Quadro 5. Estadiamento histológico da doença imunoproliferativa do intestino delgado segundo Galian et al.[46]

Estágio	Intestino delgado	Linfonodo mesentérico
A	Infiltração de células maduras linfoplasmocitárias de aparência benigna restrita à lâmina própria da mucosa. Raras células atípicas	Infiltração de células maduras linfoplasmocitárias com ou sem discreta desorganização da arquitetura
B	Infiltração densa da lâmina própria por células linfoplasmocitárias maduras e principalmente por células atípicas (*centrocyte-like cells*)	Infiltrado plasmocitário, células atípicas, desorganização parcial ou total da arquitetura
C	Proliferação sarcomatosa invadindo todas as camadas da parede intestinal	Proliferação sarcomatosa, destruição total da arquitetura

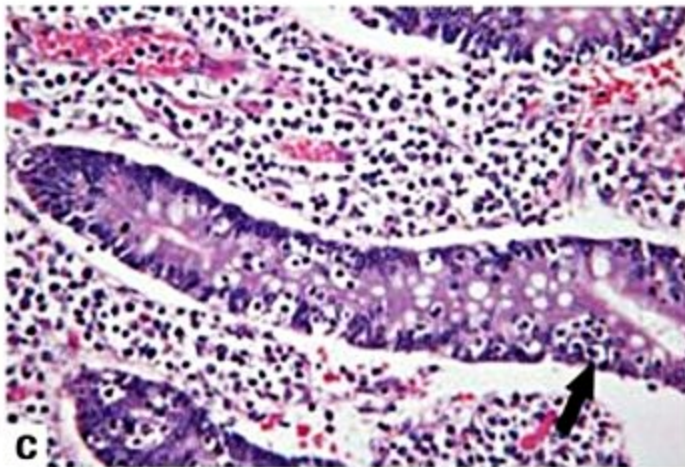
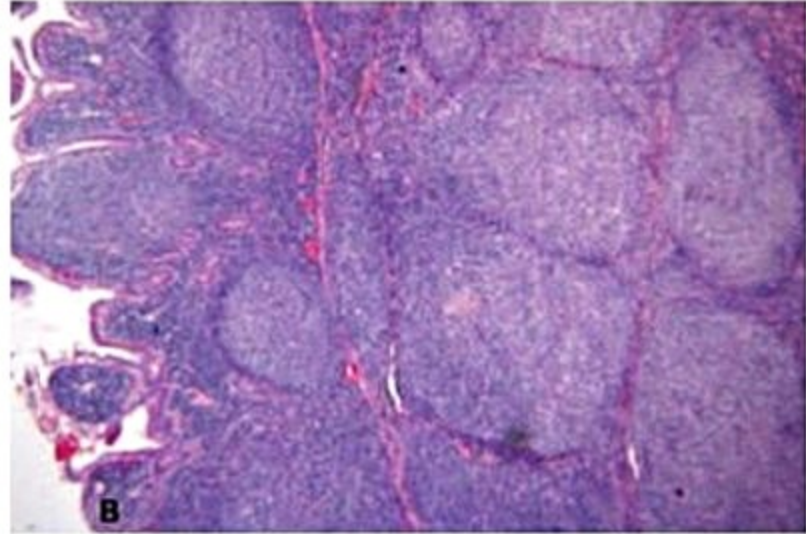
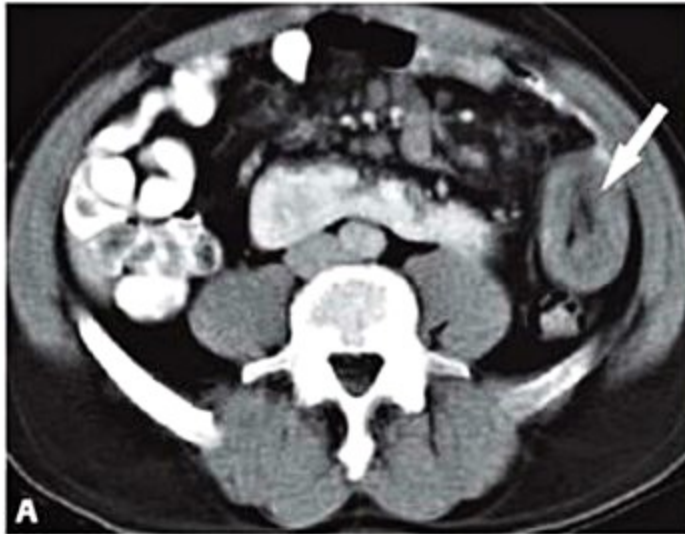



Figura 8. Linfomas do intestino delgado. A: TC mostrando linfoma complicado por intussuscepção. Notar espessamento da parede intestinal. B: Microscopia de linfoma de células B tipo folicular. C: Infiltrado monoclonal por células T, caracterizando linfoma T em paciente com doença celíaca.

tágio A), os antibióticos são a terapêutica de escolha e podem levar à cura. Infelizmente, boa parte dos casos, quando diagnosticados, já se encontra em estágios avançados da doença[42].

Os antibióticos mais utilizados são tetraciclina, metronidazol com ampicilina ou com tetraciclina ou ciprofloxacino. O emprego dos antimicrobianos pode ser dirigido para a erradicação do *Campylobacter jejuni* ou baseado em cultura de aspirado da luz intestinal. Aqueles pacientes com doença avançada (estágios B e C) devem receber quimioterápicos, além dos antibióticos[45]. No geral, a sobrevida em cinco anos é de aproximadamente 50 a 70%[42,45].

Os demais linfomas (do manto, folicular e de Burkitt) constituem subtipos mais agressivos e mais comumente ocorrem no íleo terminal. De forma geral, esses tipos histológicos têm apresentação clínica semelhante entre si. Os pacientes podem apresentar um ou mais dos seguintes sintomas e/ou sinais: dor abdominal, massa abdominal palpável, sangramento gastrintestinal, obstrução ou perfuração intestinal[37,38].

O linfoma intestinal de células T tipo enteropático, também chamado de linfoma ocidental ou do idoso, pode ser uma complicação da doença celíaca, de forma que sempre deve ser suspeitado quando há deterioração clínica em celíacos[47,48]. Esse tumor constitui o principal diagnóstico diferencial da Dipid, já que compartilha de semelhanças histológicas com ela.

Diferentemente da Dipid, o linfoma de células T tipo enteropático incide em homens mais velhos (> 50 anos), não guarda relação com nível socioeconômico baixo, tende a apresentar-se com lesões mais segmentares, proxi-

mais ou distais e pode exteriorizar-se com quadros obstrutivos ou de sangramento digestivo. As metástases costumam ser mais frequentes[40,45,47].

A investigação diagnóstica dos linfomas segue as regras do descrito para os tumores de intestino delgado. Deverão ser obtidas amostras de tecido para estudo histológico e imunofenotipagem[1]. Uma vez feito o diagnóstico, a doença deve ser estadiada, com emprego de ultrassom endoscópico, TC de tórax, abdome e pelve, além da análise da medula óssea[3].

O tratamento baseia-se, principalmente, em esquemas de quimioterapia e, em alguns casos, há necessidade de radioterapia[1,3,49].

Considerações finais

Os tumores do intestino delgado são classificados em benignos e malignos. Os principais tumores benignos são o adenoma, o leiomioma e o lipoma. Os tumores GIST constituem um tipo histológico de origem mesenquimal com considerável índice de malignidade. Os representantes mais importantes de malignidade no intestino delgado são o adenocarcinoma, o tumor carcinoide e os linfomas.

A maioria dos tumores benignos é descoberta incidentalmente. Os cânceres costumam causar mais sintomas, sendo os mais comuns: dor abdominal, emagrecimento, anorexia, obstrução, perfuração e sangramento intestinal.

Os principais exames complementares na investigação dos tumores do intestino delgado são expostos a seguir em ordem crescente de acurácia diagnóstica: trânsito intestinal, enteróclise, enterografia por TC/RM, *push*-enteroscopia, enteroscopia com duplo balão, enteroscopia retrógrada e cápsula endoscópica.

O tratamento baseia-se principalmente na retirada dos tumores, que pode ser por via endoscópica ou por laparoscopia ou cirurgia convencional. Outras vezes, há necessidade de ressecções segmentares da alça intestinal. A antibioticoterapia pode ser usada no tratamento da doença imunoproliferativa do intestino delgado precoce (estágio A). A quimioterapia e/ou a radioterapia constituem alternativas em tumores avançados e nos casos de linfoma.

Referências bibliográficas

1. Gill SS, Heuman DM, Mihas AA. Small intestine neoplasms. J Clin Gastroenterol. 2001;33:267-82.
2. Minardi AJ, Zibari GB, Aultman DF, Mc Millan RW, Mc Donald JC. Small-bowel tumors. Am Coll Surg. 1998;186:664-8.
3. Feldman MIV, Friedman LS, Brandt LJ. Gastrointestinal and liver disease. 8.ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2006.
4. Haselkorn T, Whittemore A, Lilienfeld DE. Incidence of small bowel cancer in the United States and worldwide: geographic, temporal, and racial differences. Cancer Causes and Control. 2005;16:781-7.
5. Thomson AB, Chopra A, Clandinin MT, Freeman H. Recent advances in small bowel diseases: Part II. World J. Gastroenterol 2012;18(26):3353-74.
6. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, Sullivan P, Kozol RA, Dubrick SS, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the connecticut tumor registry. Arch Surg. 2007;142:229-35.
7. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Falvre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancers: a well-defined French population study. Am J Gastroenterol 2006;101:2826-32.
8. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. Ann Surg. 2009;249: 63-71.
9. Silva M, Santana VS, Loornis D. Cancer mortality among service men in the Brazilian Navy. Rev Saúde Pública. 2000;34:373-9.
10. Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB. Aspectos epidemiológicos do câncer no município de São Paulo. São Paulo. Registro de Câncer de São Paulo; 2003.
11. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, Kim HC, Biddolph SC, Elia G, et al. An insight into the genetic pathway of adenocarcinoma of the small intestine. Gut. 2002;50:218-23.
12. Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas – existing evidence and evolving paradigms. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10:534-44.
13. Chow WH, Linet MS, McLaughlin JK, Hsing AW, Chien HT, Blot WJ. Risk factors for small intestine cancer. Cancer Causes Control. 1993;4:163-9.
14. Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, Mukherjee R, Arber N. The epidemiology of cancer of the small bowel. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1998;7:243-51.
15. Wu AH, Yu MC, Mack TM. Smoking, alcohol use, dietary factors and risk of small intestinal adenocarcinoma. Int J Cancer. 1997;70:512-7.
16. Cross AJ, Leitzmann MF, Subar AF, Thompson FE, Hollenbeck AR, Schatzkin A. A prospective study of meat and fat intake in relation to small intestinal cancer. Cancer Res. 2008;68:9274-9.
17. Green PH, Jabri B. Celiac disease and other precursors to small bowel malignancy. Gastroenterol Clin North Am. 2002;31:625-39.
18. Torres M, Matta E, Chinea B, Dueño MI, Martínez-Souss J, Ojeda A, et al. Malignant tumors of small intestine. J Clin Gastroenterol. 2003;37:372-80.
19. Horton KM, Fishman EK. Multidetector-row computed tomography and 3-dimensional computed tomography imaging of small bowel neoplasms: current concept in diagnosis. J Comput Assist Tomogr. 2004;28:106-16.
20. Paski SC, Semrad CE. Small bowel tumors. Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 2009;19:461-79.
21. Eliakim AR. Video capsule endoscopy of the small bowel. Current Opin Gastroenterol. 2006;22:124-7.
22. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Cipolletta L. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. Conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:595-604.
23. Apel D, Jakobs R, Weickert U, Riemann JF. High frequency of colorectal adenoma in patients with duodenal adenoma but without familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc. 2004;60:397-9.
24. Schneider AR, Seifert H, Trojan J, Stein J, Hoepffner NM. Frequency of colorectal polyps in patients with sporadic adenomas or adenocarcinomas of the papilla of vater – an age-matched, controlled study. Z Gastroenterol. 2005;43:1123-7.
25. Murray MA, Zimmerman MJ, Ee HC. Sporadic duodenal adenoma is associated with colorectal neoplasia. Gut. 2004;53:261-5.
26. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlouf HR, Sarlomo-Rikala M, Gyorffy H, Burke A, et al. Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. Am J Surg Pathol. 2003;27:625-41.
27. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. Virchows Arch. 2001;438:1-12.
28. Grover S, Ashley SW, Raut CP. Small intestine gastrointestinal stromal tumors. Curr Opin Gastroenterol. 2012;28:113-23.
29. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1.458 cases from 1992 to 2000. Am J Gastroenterol. 2005; 100:162-8.
30. Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. Surgery. 1996;119:171-7.
31. Dabuja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel. Cancer. 2004;101:518.
32. Halfdanarson TR, McWilliams RR, Donohue JH, Quevedo JF. A single-institution experience with 491 cases of small bowel adenocarcinoma. Am J Surg. 2010;199:797-803.
33. Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB. Carcinoid tumors. Am Fam Physician. 2006;74:429-34.
34. Moertel CG, Sauer WG, Dockert MB, Baggenstoss AH. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. Cancer. 1961; 14:901-12.
35. Lely AJ, Herder WW. Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. Arq Bras Endocrinol Metab. 2005;49:850-60.
36. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterol. 2005;128:1717-51.
37. Meldelson RM, Fermoyle S. Primary gastrintestinal lymphomas: a radiological-pathological review. Part 2: small intestine. Australas Radiol 2006;50:102-13.
38. Paryani S, Hoppe RT, Burke JS, Sneed P, Dawley D, Cox RS, et al. Extralymphatic involvement in diffuse non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1983;1:682-8.
39. Nagashima R, Takeda H, Maeda K, Ohno S, Takahashi T. Regression of duodenal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of Helicobacter pylori. Gastroenterology. 1996;111:1674-78.
40. Damião AOMC, Sipahi AM. Doença imunoproliferativa do intestino delgado. In: Moraes-Filho JPP, Borges DR (eds.). Manual de gastroenterologia. São Paulo: Roca; 2000. p.208-13.
41. Laudanna AA, Sipahi AM, Simionatto C, Faria RM, Teixeira F, Bettarello A. Condições imunoproliferativas do intestino delgado e linfoma do Mediterrâneo. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo. 1983;38:8-17.

42. Damião AOMC, Leite AZA, Sipahi AM. Doença imunoproliferativa do intestino delgado. In: Lopes AC (ed.). Tratado de clínica médica. Vol. 1. São Paulo: Roca; 2006. p.1034-6.
43. Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F, et al. Immunoproliferative small intestinal disease with Campylobacter jejuni. N Engl J Med. 2004;350:239-48.
44. Pai RK, Snider WK, Starkey CR, Viswanatha D, Foucar MK, Wilson CS. Nonsecretory variant of immuno proliferative small intestinal disease. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:1487-90.
45. Al-Saleem T, Al-Mondhiry H. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. Blood. 2005;106:2274-80.
46. Galian A, Lecestre MJ, Bognel C, Matuchansky C, Rambaud JC. Pathological study of alpha-chain disease with special emphasis on evolution. Cancer. 1977;39:2081-101.
47. Howdle PD, Holmes GKT. Small bowel malignancy in coeliac disease. Gut. 2004;53:470.
48. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. Q J Med. 2003;96:345-53.
49. Zinzani PL, Magagnoli M, Pagliani G, Bendandi M, Gherlinzoni F, Merla E, et al. Primary intestinal lymphoma: clinical and therapeutic features of 32 patients. Haematologica. 1997;82:305-8.

32 Câncer Colorretal

Lorena Pithon Lins
Fernanda Capareli
Cláudio Lyoiti Hashimoto

SUMÁRIO

Epidemiologia

Segundo informações da *International Agency of Research on Cancer* (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer colorretal (CCR) é o terceiro mais frequente em homens e o segundo em mulheres em relação à incidência, e a terceira maior causa de morte por câncer no mundo. Considerando ambos os sexos, estima-se que ocorrerão cerca de 1,3 milhão de casos novos e 690 mil óbitos relacionados ao câncer colorretal[1].

As maiores taxas de incidência são relatadas na Europa, América do Norte e Oceania, sendo menos comum na África e na Ásia Central[1].

No Brasil, segundo o Instituto Nacional de Câncer (Inca), estimavam-se 32.600 novos casos para 2014, 15.070 homens e 17.530 mulheres. Dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), de 2011, notificaram 14.016 mortes, 6.818 homens e 7.198 mulheres[2].

A idade constitui um dos fatores de risco importante, sendo pouco frequente abaixo de 40 anos, entretanto, aumentando a incidência após os 50 anos.

Fatores de risco

Raça, etnia e gênero

Nos Estados Unidos, o grupo étnico afro-americano apresenta as maiores taxas de incidência e mortalidade para CCR em comparação a outros grupos. Estima-se que a mortalidade por CCR seja cerca de 20% maior em afro-americanos em comparação aos caucasianos. O Colégio Americano de Gastroenterologia e a Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal recomendam início do rastreamento para CCR aos 45 anos de idade em afro-americanos[3,4]. Quanto ao gênero, a mortalidade do CCR é 25% maior no sexo masculino.

História pessoal ou familiar de CCR esporádico ou pólipos adenomatosos

Pacientes submetidos à ressecção colônica por CCR podem desenvolver lesões neoplásicas malignas metacrônicas em 1,5 a 3% nos primeiros 5 anos de pós-operatório[5].

Antecedente pessoal de ressecção de pólipos adenomatosos maiores que 1 cm, ou pólipos com componente tubuloviloso ou viloso à histologia são, também, causas de aumento de risco de CCR, com risco relativo de 3,5 a 6,5 vezes[6].

A história familiar de CCR em parentes de primeiro grau aumenta o risco em cerca de duas vezes em compa-

ração à população em geral. O risco aumenta quando dois ou mais familiares de primeiro grau apresentarem CCR e se o primeiro membro da família (caso-índice) for diagnosticado com idade inferior a 50 anos. Nestes casos, os consensos recomendam o início do rastreamento de CCR em idade mais precoce, aos 40 anos[7].

Síndromes hereditárias

Cerca de 15% dos casos de CCR são considerados hereditários. A síndrome de Lynch é a síndrome hereditária mais comum e corresponde a 5% dos casos. A polipose adenomatosa familiar (PAF) e suas variantes (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, polipose adenomatosa atenuada) são responsáveis por menos de 1% dos casos hereditários[8].

A PAF é causada por mutações no gene *APC*, localizado no cromossomo 5. Na forma clássica, os sintomas aparecem aos 16 anos e o CCR ocorre em 90% dos pacientes não tratados aos 45 anos. A forma atenuada da PAF caracteriza-se por menor quantidade de adenomas e média de idade para o diagnóstico de câncer em torno de 54 anos[8].

A síndrome de Lynch, ou câncer colorretal hereditário não polipose, trata-se de uma doença autossômica dominante, mais comum que a PAF. A síndrome de Lynch caracteriza-se por câncer de surgimento precoce, a partir dos 20 anos e idade média de diagnóstico de 48 anos, principalmente no cólon direito. Cerca de 10% dos pacientes apresentam lesões sincrônicas (duas ou mais lesões tumorais simultâneas em sítios diferentes do intestino) ou metacrônicas (surgimento de nova lesão tumoral pelo menos após seis meses do diagnóstico inicial). Cânceres extracolônicos são comuns, principalmente carcinoma endometrial, que pode ocorrer em mais de 60% das mulheres portadoras da mutação. Outros locais incluem ovários, estômago, rins, via biliar, mamas e próstata[9,10].

Doença inflamatória intestinal

Retocolite ulcerativa idiopática

A associação entre retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) e neoplasia colônica é bem conhecida e o risco depende da extensão e da duração da doença. Em pacientes com colite esquerda, o risco é cerca de três vezes maior do que em comparação à população em geral, ao passo que, nos pacientes com pancolite, o risco de CCR aumenta de 5 a 15 vezes. Nos pacientes com proctite ou proctossigmoidite, o risco de CCR é semelhante ao da população em geral. O tempo de doença também influencia o risco de câncer, que aumenta após 8 a 10 anos do diagnóstico de pancolite e após 15 a 20 anos nos pacientes com colite esquerda[11].

Outro importante fator de risco é a associação com colangite esclerosante primária (CEP), independentemente de extensão ou duração da doença inflamatória. Esses pacientes têm recomendação de realizar rastreamento de CCR por colonoscopia anualmente[11].

Doença de Crohn

Embora existam dados menos consistentes na doença de Crohn, a pancolite também parece estar associada ao maior risco de CCR. A maioria dos consensos recomenda acompanhamento quando um terço ou mais da mucosa colônica estiver acometido[11].

Radiação abdominal

Adultos que receberam radiação abdominal na infância possuem risco aumentado de neoplasias gastrointestinais. A Sociedade Americana de Oncologia Pediátrica recomenda realização de colonoscopia a cada 5 anos para pacientes que receberam mais de 30 Gy de radiação abdominal por câncer durante a infância, após 10 anos da radioterapia ou a partir dos 35 anos de idade[12].

Acromegalia

Alguns estudos sugerem maior frequência de CCR e adenomas colônicos em pacientes com acromegalia, principalmente proximais ao ângulo esplênico. O consenso americano sobre acromegalia recomenda a realização de colonoscopia no diagnóstico[13].

Hábitos de vida

Embora vários fatores relacionados ao estilo de vida e ao meio ambiente, como dieta rica em carne vermelha e pobre em vegetais, consumo de álcool e tabaco, diabete melito, obesidade, resistência à insulina e terapia antiandrogênica, tenham sido citados, a real associação com CCR ainda é indefinida ou com pouca evidência[14-17].

Por outro lado, vários fatores com efeito protetor, como dieta rica em frutas, vegetais, fibras, ácido fólico, vitamina B6, cálcio, vitamina D e ômega 3 parecem reduzir o risco de câncer, porém, os resultados são estudos conflitantes e ainda sem comprovação científica[18].

Estudos randomizados em usuários de ácido acetilsalicílico por mais de 5 anos observaram redução de 20 a 40% no risco de CCR proximal[19]. Supõe-se que a inibição da ciclo-oxigenase 2 leva ao aumento na apoptose. A dose mínima diária de ácido acetilsalicílico utilizada nesses estudos foi de 75 mg[19].

Patogênese

Atualmente, a teoria da "sequência adenoma-carcinoma" atribui que a maioria (80%) dos CCR originam-se de pólipos adenomatosos, que evoluem a partir de displasia de baixo, para médio, alto e, finalmente, para carcinoma invasivo. Essa transformação ocorre, em média, ao longo de 10 anos[20].

Estima-se que os outros 15% dos CCR esporádicos originem-se a partir do grupo de pólipos serrilhados, que inclui os hiperplásicos, adenomas serrilhados sésseis e serrilhados tradicionais, estes com potencial maligno variável, principalmente quando ocorrem no cólon direito[21].

Os 5% restantes são denominados carcinoma *de novo*, ou seja, o surgimento do CCR independe de lesão adenomatosa ou displásica prévia[22].

O risco de CCR nos pacientes com pólipos adenomatosos relaciona-se ao tamanho, ao número e ao tipo histológico (p. ex., adenomas vilosos possuem mais risco do que os tubulares), por isso, existem recomendações de acompanhamento com colonoscopia de acordo com o grupo de risco[3,23,24].

Rastreamento

Para a população em geral, sem fatores adicionais de risco, está indicado o rastreamento para CCR a partir dos 50 anos. Entre os métodos disponíveis, o menos invasivo consiste na pesquisa anual de sangue oculto nas fezes, pelo método com guáiaco ou por imuno-histoquímica, este último considerado mais sensível e específico. Os outros métodos de rastreamento são: retossigmoidoscopia flexível a cada 5 anos, colonoscopia a cada 10 anos ou colonoscopia virtual a cada 5 anos, respeitando esses intervalos caso os exames não apresentem alterações[3,23,24].

Para pacientes em grupos de alto risco, especialmente indivíduos com histórico pessoal ou familiar de pólipos adenomatosos ou câncer, com idade inferior a 60 anos, as recomendações mudam, conforme descrito nos Quadros 1 a 3[24].

Manifestações clínicas

Atualmente, a maioria dos pacientes com CCR é diagnosticada somente após início dos sintomas, já em estadiamento avançado. Tais pacientes costumam apresentar hematoquezia ou melena, dor abdominal, alteração do hábito intestinal e anemia ferropriva. Alguns desenvolvem quadro de obstrução ou perfuração intestinal, com distensão abdominal, náuseas e vômitos, diagnosticados em situação de emergência[25].

Os sinais e sintomas dependem da localização do tumor. Alteração do hábito intestinal é queixa frequente em tumores do cólon esquerdo, porque o conteúdo fecal é líquido no cólon proximal e o lúmen mais largo. Sangramento é causado, principalmente, por tumores no retossigmoide. Anemia ferropriva sem exteriorização

Quadro 1. Acompanhamento de pacientes com história de pólipos (modificado da Sociedade Americana de Câncer)[24]

Risco	Intervalo	Comentários
Pólipos retais hiperplásicos	Colonoscopia em 10 anos	Aqueles com síndromes poliposes hiperplásicas devem ser examinados com intervalos menores
1 a 2 adenomas tubulares (< 1 cm) com displasia de baixo grau	Colonoscopia em 5 a 10 anos	
Mais de 10 adenomas	Colonoscopia em 3 anos	Considerar pesquisar síndromes poliposes (PAF ou HNPCC)
Adenomas sésseis ressecados em fragmentos	Colonoscopia em 2 a 6 meses	

Quadro 2. Acompanhamento de pacientes com história familiar (modificado da Sociedade Americana de Câncer)[24]

Risco	Intervalo	Comentários
Parente de primeiro grau com história de CCR ou pólipos adenomatosos antes dos 60 anos, ou mais de 2 parentes de primeiro grau de qualquer idade	Iniciar aos 40 anos ou 10 anos antes do parente mais jovem, o que ocorrer primeiro	Colonoscopia a cada 5 anos
Parente de primeiro grau com história de CCR ou pólipos adenomatosos com mais de 60 anos; ou mais de dois parentes de segundo grau de qualquer idade	Iniciar aos 40 anos	Se normal, mesmo rastreio do grupo de médio risco

Quadro 3. Acompanhamento de pacientes de alto risco (modificado da Sociedade Americana de Câncer)[24]

Risco	Início do rastreio	Comentários
Polipose adenomatosa familiar (PAF) diagnosticada por teste genético ou suspeita sem teste genético	Iniciar aos 10 a 12 anos. Retossigmoidoscopia flexível anual. Aconselha-se realizar o teste genético	Colectomia total deve ser considerada em caso de teste confirmado
Câncer colorretal hereditário não polipose	Iniciar aos 20 a 25 anos, ou 10 anos antes do membro mais novo da família	Colonoscopia a cada 1 a 2 anos. Realizar teste genético
Doença inflamatória intestinal	Após 8 anos de pancolite; após 10 a 12 anos de colite esquerda: colonoscopia a cada 2 anos com biópsias	RCUI com CEP: colonoscopia anual desde o diagnóstico

de sangramento é mais frequente no CCR de cólon direito. Dor abdominal pode ser apresentação de qualquer localização, podendo ser decorrente de obstrução, disseminação peritoneal ou perfuração seguida de peritonite. Os tumores no reto causam dor, tenesmo e redução do calibre das fezes[25].

O diagnóstico do CCR em estadiamento precoce é extremamente desejável, em razão do prognóstico favorável e do tratamento por métodos menos invasivos. Embora frequentemente assintomático, o diagnóstico é possível em decorrência do rastreamento[3].

Doença metastática

Estima-se que cerca de 20% dos pacientes nos Estados Unidos sejam diagnosticados já com doença metastática no início. A disseminação pode ocorrer por via hematogênica, linfática ou por contiguidade, e os sítios mais comuns de metástase são linfonodos regionais, fígado, pulmão e peritônio. Nos tumores do cólon, em razão da drenagem venosa via sistema porta, o primeiro local de disseminação hematogênica é o fígado, seguido por pulmão, ossos e cérebro (Figura 1). Os tumores do reto distal, no entanto, metastizam mais frequentemente para o pulmão, em razão da drenagem pela veia cava inferior[26].

Em caso de perfuração local, há associações com formação de fístulas (colovesical ou enterocólica), além de sepse por *Streptococcus bovis* e *Clostridium septicum*; febre de origem indeterminada; abscessos hepático, retroperioneal ou intra-abdominal[27].

Pacientes sintomáticos ao diagnóstico têm doença mais avançada e pior prognóstico, bem como os que apresentam obstrução e perfuração[25].

Diagnóstico

Colonoscopia

A colonoscopia é o exame de maior acurácia para o diagnóstico de CCR, já que localiza a lesão e coleta biópsias ou realiza as polipectomias para obter um diagnóstico histológico. Geralmente as lesões apresentam aspecto vegetante crescendo para dentro do lúmen, mas podem ter aspecto ulcerado e ulceroinfiltrativo[3,23,24].

Figura 1. Ressonância magnética – fase T1 pós-contraste mostrando metástase hepática de câncer de cólon (imagem cedida por Dra. Angela H. M. Caiado, radiologista do InRad – HCFMUSP).

Entretanto, alguns estudos mostraram que a colonoscopia pode perder a lesão em até 2 a 6% dos casos, dependendo de fatores como preparo do paciente, doença diverticular dos cólons e experiência do colonoscopista[28].

Em lesões que apresentem profundidade de invasão limitada à camada mucosa ou submucosa superficial, mas que podem ser ressecadas endoscopicamente por polipectomia, mucosectomia ou dissecção endoscópica submucosa, é importante marcar o local com uma tatuagem utilizando tinta nanquim. Esta tatuagem auxilia na localização da lesão para uma eventual cirurgia em caso de neoplasia invasiva.

Retossigmoidoscopia flexível

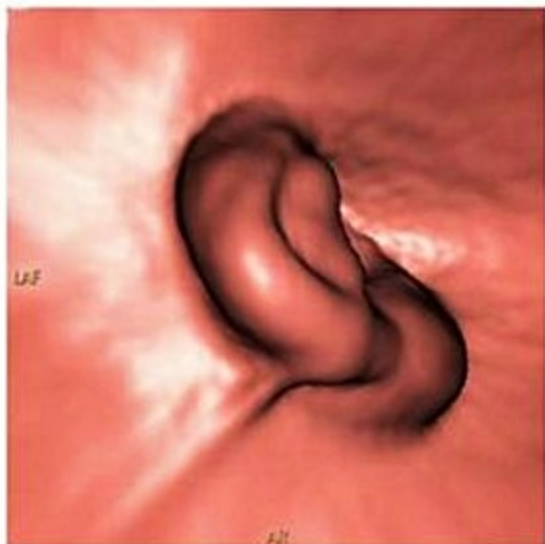
Apesar de ser considerado mais eficaz que os testes de pesquisa de sangue oculto nas fezes, em razão do aumento da prevalência de CCR em cólon direito, esse exame não é o ideal; deve ser realizada colonoscopia para avaliação de todo o cólon, para pesquisar tumores sincrônicos[29].

Enema opaco

Pode ser útil para avaliar pacientes sintomáticos com CCR, porém não substitui a colonoscopia. O enema opaco não é recomendado para o diagnóstico ou o rastreio de câncer, já que a eficácia para a detecção de pólipos é inferior à colonoscopia virtual[3].

Colonoscopia virtual e enterotomografia

Estas técnicas utilizam a tomografia computadorizada helicoidal, após preparo do cólon e uso de contrastes neutros, com um *software* que faz a reconstrução das imagens, permitindo melhor avaliação do cólon. São úteis nos casos em que a colonoscopia não pode ser completada, em razão da obstrução ou da dificuldade técnica. Entretanto, o exame necessita de preparo via oral para distensão das alças, e tem como desvantagem a impossibilidade de realização de biópsias[30] (Figuras 2 a 5).

Figura 2. Enterotomografia evidencia lesão estenosante no ângulo esplênico (imagem cedida por Dra. Angela H. M. Caiado, radiologista do InRad – HCFMUSP).

■ **Figura 3.** Colonografia por TC em reconstrução endoluminal com lesão estenosante no ângulo esplênico (imagem cedida por Dra. Angela H. Motoyama Caiado, radiologista do InRad – HCFMUSP).

■ **Figura 4.** Colonoscopia virtual com lesão estenosante no cólon sigmoide (imagem cedida por Dra. Angela H. Motoyama Caiado, radiologista do InRad – HCFMUSP).

■ **Figura 5.** Colonoscopia mostrando lesão estenosante no cólon sigmoide (imagem cedida por Dra. Angela H. Motoyama Caiado, radiologista do InRad – HCFMUSP).

Laboratoriais

Anemia ferropriva pode ser encontrada. No entanto, se ausente, não exclui o diagnóstico. Perfil hepático também pode ser útil na avaliação de metástase hepática[25].

Marcadores tumorais: antígeno carcinoembrionário

O antígeno carcinoembrionário (CEA) possui baixa acurácia diagnóstica em decorrência da sobreposição com doenças benignas, incluindo gastrite, diverticulite, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), diabete, doença hepática, entre outras inflamações agudas ou crônicas. O CEA também é mais elevado em tabagistas que em não tabagistas[31].

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica não recomenda dosagem sérica de CEA ou CA 19-9 para detecção de CCR, entretanto, os níveis de CEA são úteis no prognóstico e no acompanhamento pós-tratamento desses pacientes. Níveis de CEA maiores que 5 ng/mL ao diagnóstico indicam pior prognóstico. No pós-operatório, o CEA deve ser dosado regularmente durante 5 anos nos pacientes com estadiamentos II e III. Aumento nos valores de CEA sugere recidiva da doença[31,32].

Diagnóstico diferencial

Algumas doenças podem causar sinais e sintomas semelhantes, como hemorroidas, diverticulite, doença inflamatória intestinal e outros tumores malignos (linfoma, sarcoma de Kaposi, carcinoide)[25].

Linfoma não Hodgkin do cólon geralmente acomete ceco, cólon direito ou reto, caracterizando-se por massa única, embora possam ocorrer lesões polipoides múltiplas[33].

Tumores carcinoides são mais frequentes no apêndice, no ceco e no reto e desenvolvem-se mais precocemente em comparação com os adenocarcinomas. Nessas localizações, frequentemente manifestam-se como nódulos submucosos menores que 2 cm e indolentes. Quando ocorrem no cólon, podem ocasionar grandes massas, clinicamente agressivos e metastáticos[34].

Metástases de outros tumores malignos primários, como neoplasia de ovário, podem ser similares ao CCR[25].

Câncer colorretal precoce

Segundo a Sociedade Japonesa de Câncer Colorretal, os tumores com invasão limitada à camada mucosa ou submucosa são denominados CCR precoce, sem levar em consideração presença ou não de metástases linfonodais. O termo precoce não significa que a lesão foi detectada logo após seu aparecimento; indica que é precoce o suficiente para tratamento curativo. Esse termo não reflete, portanto, o tempo evolutivo do tumor, nem representa sua natureza biológica[35].

Com o avanço da técnica colonoscópica, por meio de magnificação de imagens e cromoscopia, é possível detectar mais lesões em estadiamento precoce, podendo ser planas, deprimidas ou discretamente elevadas[36] (Figuras 6 a 10).

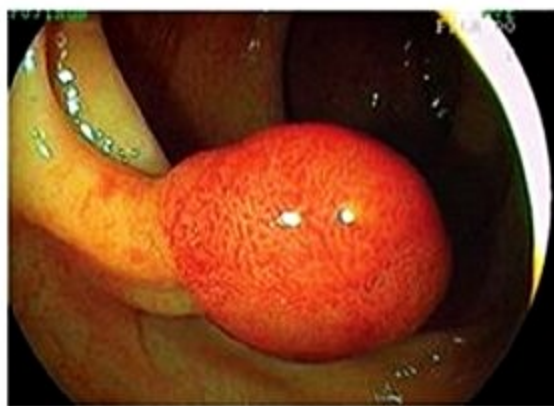



Figura 6. Pólipo pediculado 0-Ip (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

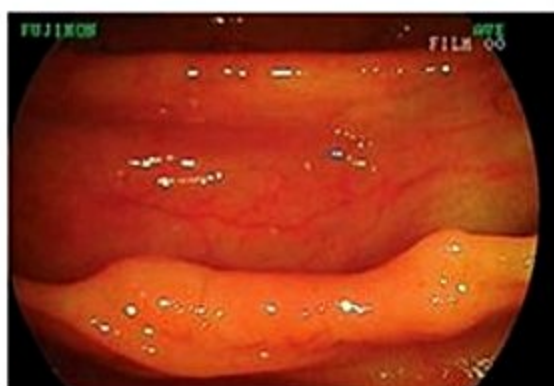



Figura 7. Lesão de crescimento lateral (LST) não granular deprimida no cólon descendente (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Figura 8. LST não granular deprimida corada com índigo-carmim no cólon descendente (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Figura 9. LST granular no reto proximal – luz branca (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Figura 10. LST granular no reto proximal com cromoscopia (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Segundo a classificação de Paris (2003)[36], baseada na classificação da Sociedade Japonesa de Câncer Colorretal[37], o aspecto endoscópico macroscópico do CCR precoce pode ser classificado conforme a Figura 11.

As indicações de tratamento endoscópico das neoplasias colorretais superficiais são: adenomas, independentemente do grau de displasia; adenocarcinoma intramucoso; adenocarcinoma invasivo da submucosa (bem diferenciados, com invasão até muscular da mucosa, e sem invasão angiolinfática)[38] (Figuras 12 a 15).

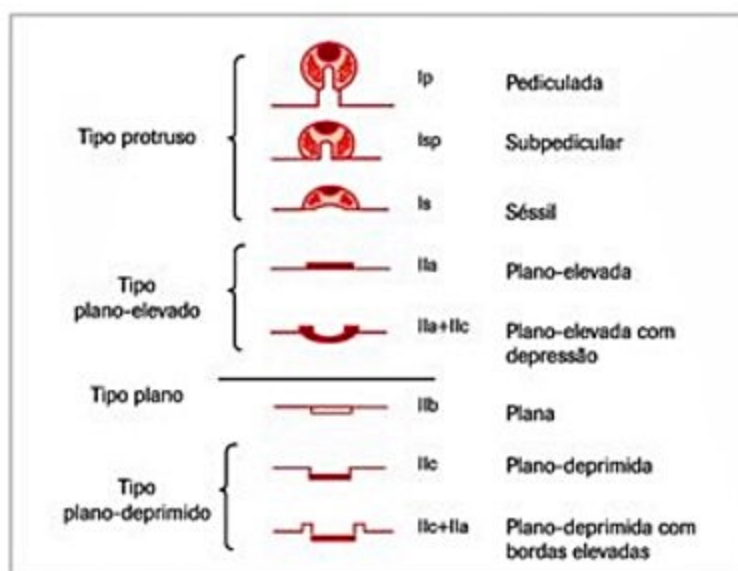



Figura 11. Classificação endoscópica de câncer colorretal precoce[37].

Figura 12. LST não granular no cólon transverso (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

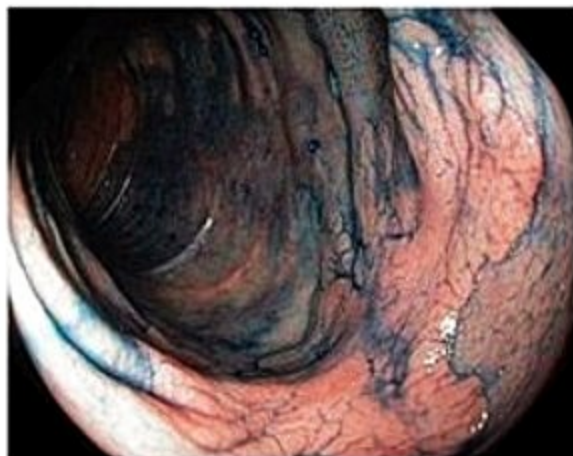



Figura 13. LST realçada com cromoscopia com índigo-carmim no cólon transverso (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Figura 14. Dissecção endoscópica submucosa (ESD) da LST (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

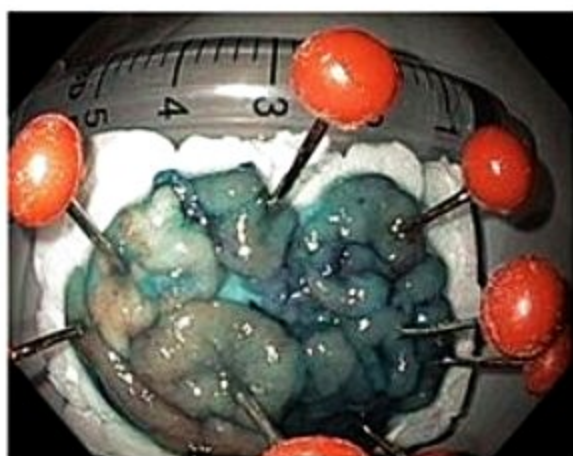



Figura 15. Peça ressecada em fragmento único (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Câncer colorretal avançado

O CCR é considerado avançado quando invade para além da camada muscular da mucosa. A classificação endoscópica de Borrmann (Figura 16) para tumor avançado foi inicialmente proposta para câncer gástrico, no entanto, atualmente é utilizada para todo o trato gastrintestinal (Figuras 17 a 20)[39].

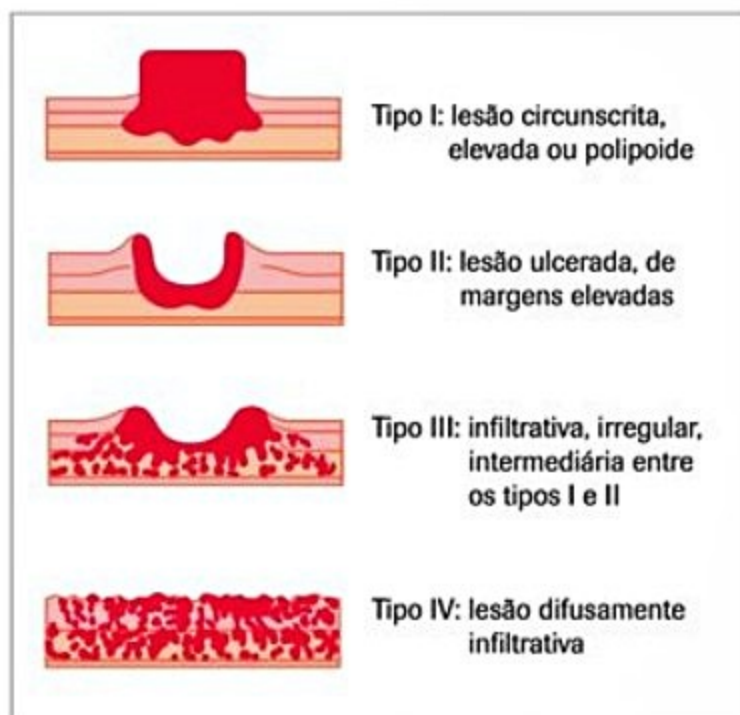



Figura 16. Classificação de Borrmann[39].

Figura 17. Neoplasia tipo I de Borrmann (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Figura 18. Neoplasia tipo I de Borrmann com cromoscopia eletrônica por NBI (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Figura 19. Neoplasia avançada tipo II de Borrmann (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Figura 20. Neoplasia avançada tipo III de Borrmann (imagem cedida por Dr. Cláudio Hashimoto, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia CDG – HCFMUSP).

Estadiamento

Uma vez diagnosticado o CCR, deve-se determinar a extensão local e a distância para estabelecer prognóstico e tratamento direcionado.

O sistema de classificação TNM é o mais utilizado (Quadros 4 a 6), e a sobrevida em 5 anos é inversamente proporcional ao estadiamento (Tabela 1)[40].

O estadiamento do paciente com CCR se inicia pelo exame clínico, pesquisando ascite, linfonodomegalias e hepatomegalia. Exames laboratoriais podem levantar a suspeita de metástase hepática em razão do aumento de enzimas canaliculares, hiperbilirrubinemia direta e alte-

Quadro 4. Estadiamento TNM 2010, segundo o American Joint Comittee of Cancer, 2010[40]

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma *in situ*: intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor que invade a submucosa
T2	Tumor que invade a muscular própria
T3	Invasão além da muscular própria (subserosa, tecidos pericólicos não peritonizados)
T4	Tumor que invade outros órgãos ou estruturas 2,3 e/ou que perfura o peritônio visceral T4a – perfura o peritônio visceral T4b – invade diretamente outros órgãos ou estruturas
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	N1a – 1 linfonodo N1b – 2 a 3 linfonodos N1c – nódulo satélite subseroso, sem comprometimento linfonodal regional 4
N2	Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais N2a – 4 a 6 linfonodos N2b – 7 ou mais linfonodos
M0	Ausência de metástase a distância
M1	Presença de metástase a distância M1a – um órgão M1b – mais de um órgão ou peritônio

Quadro 5. Classificação por estágios, segundo o American Joint Comittee of Cancer, 2010[40]

0	Tis	N0	M0
I	T1,2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1,2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3,4a	N1/N1c	M0
	T2,3	N2a	M0
	T1,2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Quadro 6. pTNM – Classificação patológica, segundo o American Joint Comitee of Cancer, 2010[40]

	As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M
pN0	O exame histológico do espécime de uma linfadenectomia regional incluirá, geralmente, pelo menos 10 a 14 linfonodos. Se forem negativos, mesmo que o número usualmente examinado não seja encontrado, classifica-se como pN0*

* Pacientes pN0 com número de linfonodos examinados inferior a 10 a 14 devem ser avaliados individualmente quanto à necessidade de tratamento adjuvante.

Tabela 1. Taxa de sobrevida em 5 anos relacionada ao estadiamento, segundo o American Joint Comittee of Cancer, 2010[40]

Estágio	Taxa de sobrevida em 5 anos
I	74%
IIA	67%
IIB	59%
IIC	37%
IIIA	73%
IIIB	46%
IIIC	28%
IV	6%

rações da função hepática em casos mais avançados, como hipoalbuminemia e alteração do tempo de protrombina[41].

Todos os pacientes com estadiamento II, III ou IV devem realizar tomografia computadorizada de abdome, pelve e tórax. Os exames radiológicos podem evidenciar complicações relacionadas ao tumor, como obstrução ou perfuração, bem como linfonodomegalias e metástases em outros órgãos[41].

Não é recomendada a realização rotineira de PETscan na avaliação pré-operatória. O exame está indicado quando há suspeita de recorrência da doença em pacientes com elevação dos níveis séricos de CEA, mas sem alterações em outros métodos de imagem[41].

Manejo do câncer colorretal

Tratamento endoscópico

Parte-se da premissa que as neoplasias colorretais precoces, sem risco de metástases linfonodais, podem ser tratadas pela ressecção mucosa endoscópica (mucosectomia). Do ponto de vista histológico, os cânceres com invasão limitada à camada muscular da mucosa e neoplasias intraepiteliais de alto grau apresentam risco muito baixo de metástases linfonodais e, portanto, podem ser tratadas pela ressecção local sem necessidade de dissecção linfonodal[42].

Lesões que invadem profundamente a camada submucosa ou infiltram vasos linfáticos ou venosos, por outro lado, devem ser obrigatoriamente ressecadas cirurgicamente com esvaziamento ganglionar[42].

A frequência de metástases linfonodais em tumores que invadem, superficialmente, a camada submucosa tem sido descrita entre 2 e 3%, em contraste com os 8 a 12% para neoplasias com invasão maciça da camada submucosa. A existência de linfonodos regionais comprometidos piora o estadiamento anatomopatológico do CCR, sendo, então, considerada doença doença com potencial de disseminação sistêmica, o que necessita de discussão de quimioterapia adjuvante, além do tratamento cirúrgico local[42].

Segundo dados do National Cancer Center Hospital de Tóquio, que analisaram 1.075 casos de CCR com invasão da camada submucosa, o risco de metástases linfonodais aumenta quanto maior a profundidade de invasão do tumor. As lesões com invasão superficial da submucosa (≤ 500 μm da *muscularis mucosa*) apresentaram risco de 2% (6/326) de envolvimento linfonodal em comparação a 11% nos casos de comprometimento de 50% da camada submucosa (50/444) ou 15% para lesões com comprometimento até a camada *muscularis propria* (45/305)[42].

Na experiência de Park et al., os principais fatores de risco para metástases linfonodais foram: lesões com invasão maciça da camada submucosa, de grau histológico indiferenciado, formato séssil, com invasão angiolinfática e lesões planas (sem componente adenomatoso como na teoria do câncer *de novo*)[43].

Tratamento cirúrgico

A maioria dos casos está localizada na parede colônica ou acomete também linfonodos regionais. Para esses pacientes, a cirurgia é o tratamento curativo, cujo objetivo é a ressecção completa do tumor, o pedículo vascular e a drenagem linfática do segmento afetado[41,44].

A ressecção é idealmente realizada de forma segmentar, preferencialmente com margens proximal e distal a pelo menos 5 cm do tumor[41,42]. Recomenda-se ressecção de, no mínimo, 12 linfonodos regionais, incluindo linfonodos no trajeto dos vasos mesentéricos[32,41,44,45]. A Sociedade Americana de Oncologia Clínica indica avaliação para complementação do tratamento cirúrgico com quimioterapia adjuvante nos casos em que sejam ressecados menos de 12 linfonodos[32].

A colectomia por via videolaparoscópica é possível em pacientes sem complicação, entretanto, depende da experiência do cirurgião[46].

Hemicolectomia direita é realizada nos tumores de ceco, cólon ascendente e, em alguns casos, em ângulo hepático. Já nas lesões acometendo cólon transverso proximal, deve-se proceder à colectomia direita estendida. Hemicolectomia esquerda é adequada para neoplasia em transverso distal ou descendente, e até o cólon sigmoide proximal[45].

Colectomia subtotal ou total está indicada se existirem lesões sincrônicas nos cólons direito e esquerdo. Em pacientes com PAF e CCR hereditário não polipose, a colectomia total é o procedimento de escolha[44].

Para tumores localmente avançados, que invadem estruturas adjacentes, é recomendada ressecção multivisceral em bloco, apesar de ser pouco utilizada na prática[47].

A anastomose primária pode ser confeccionada na maior parte dos pacientes submetidos à colectomia não complicada, porém, a colostomia ou ileostomia de proteção são necessárias quando há peritonite generalizada, perfuração ou obstrução do cólon esquerdo. O momento da reconstrução do trânsito intestinal depende de diversos fatores, como a resolução dos eventos supracitados. Se for optado por quimioterapia adjuvante, a reconstrução deve ser adiada[44].

Para os tumores localizados no reto, a cirurgia é considerada curativa em casos de excisão total do tumor com margens livres, bem como a ressecção total do mesorreto[41,48].

A excisão local via transanal ou transesfincteriana está indicada em tumores superficiais limitados à camada submucosa (T1), menores que 3 cm de diâmetro, sem metástase linfonodal, situados nos retos médio e distal, com histologia de baixo risco[48].

Anteriormente, os tumores de reto distal deveriam ser tratados por ressecção abdominoperineal (RAP), entretanto, em virtude da recomendação de preservar margens livres de 2 cm, ampliaram-se as indicações para cirurgias com preservação esfincteriana, como a ressecção anterior do reto distal. Essa abordagem tem indicação para pacientes com tumores invasivos além da camada submucosa e histologia com margens negativas[44,48].

Sendo assim, a RAP é considerada para tumores de reto distal localmente avançados, recidivas ou quando a ressecção anterior distal não possibilita margens livres adequadas[48].

Terapia neoadjuvante e adjuvante

Quimiorradioterapia neoadjuvante (pré-operatória) é comumente considerada para o câncer retal com critérios clínicos de doença localmente avançada. No câncer de reto, as recidivas ocorrem com maior frequência, em virtude da anatomia e da dificuldade técnica de ressecção das margens. Nos pacientes com doença avançada que inicialmente foram submetidos a procedimento cirúrgico, a terapia adjuvante tem eficácia mais definida com maiores chances de cura a longo prazo[41].

Já nos tumores colônicos, não é habitual a indicação de tratamento neoadjuvante, sendo a ressecção cirúrgica o tratamento inicial de eleição.

Quimioterapia adjuvante (pós-operatória) tem o objetivo de eliminar micrometástases e, dessa forma, diminuir a recidiva sistêmica da doença com incremento em chances de cura a longo prazo. Seus benefícios foram demonstrados em pacientes com estágio III (acometimento linfonodal regional), quando usada combinação de fluoropirimidinas (5FU ou capecitabina) com oxaliplatina; e no estágio II de alto risco com proficiência das proteínas do sistema de reparo do DNA (ou seja, em não portadores da síndrome de Lynch) com uso de fluoropirimidinas isoladas, com redução do risco de recorrência da ordem de 30%[41]. O tempo de tratamento, atualmente, é de 6 meses, independentemente de tratar-se de estádio II ou III.

Diversas características são consideradas de maior risco de recidiva para os tumores colorretais estádio II, por exemplo: menos de 12 linfonodos ressecados; estágio pT4; histologia pouco diferenciada, com invasão perineural ou angiolinfática; apresentação clínica de obstrução intestinal ou perfuração ao diagnóstico[41]. Todavia, para indicar quimioterapia a esse grupo de pacientes, devem ser considerados outros fatores, como a toxicidade relacionada à terapia, as comorbidades de cada paciente e a pesquisa de proficiência do sistema de reparo do DNA, que pode ser feita por técnica de imuno-histoquímica[49]. Pacientes que apresentam deficiência no sistema de reparo do DNA (síndrome de Lynch) não apresentam benefício de quimioterapia adjuvante baseado em fluoropirimidinas apenas a despeito de terem tumores com características de alto risco de recidiva.

São possíveis efeitos colaterais da quimioterapia: mucosite, náuseas, vômitos, diarreia, neutropenia febril, perda de cabelo, síndrome mão-pé e cardiotoxicidade. Felizmente, a maioria desses sintomas é reversível com a suspensão da quimioterapia, com exceção da neuropatia associada à oxaliplatina, que pode persistir[49].

Os esquemas mais utilizados no tratamento adjuvante no estágio III são FOLFOX (oxaliplatina, fluorouracil infusional e leucovorin) e XELOX (oxaliplatina com capecitabina). Para o tratamento da doença avançada (metastática), além dos esquemas citados anteriormente, também é muito utilizado o esquema FOLFIRI (irinotecano, fluorouracil infusional e leucovorin). Recentemente, anticorpos monoclonais com ação antiangiogênica (bevacizumabe) e contra o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), cetuximabe e panitumumabe também foram disponibilizados para o tratamento do CCR avançado, em associação a esquemas de quimioterapia ou de forma isolada no caso dos anticorpos anti-EGFR[49,50].

Doença metastática

Embora a quimioterapia tenha aumentado a sobrevida de 6 para mais de 30 meses nos dias atuais, menos de 10% dos pacientes tratados apenas com quimioterápicos sobrevivem em 5 anos[1].

Mesmo pacientes com doença irressecável podem se beneficiar de cirurgia paliativa para sintomas obstrutivos ou hemorrágicos. Por outro lado, a cirurgia é uma opção com potencial curativo em alguns pacientes com metástase limitada a pulmão e fígado[50].

As metástases hepáticas estão presentes no diagnóstico em 15 a 20% dos casos, porém apenas 10 a 15% são ressecáveis. O tratamento para metástases hepáticas de CCR inclui ressecção cirúrgica, ablação com álcool ou radiofrequência, quimioembolização ou radioterapia. Atualmente, as indicações de ressecção tendem a ser menos restritas, de acordo com a experiência do serviço. O que define a ressecabilidade da metástase hepática é a possibilidade de ressecção completa, com adequada reserva funcional do fígado remanescente, sem envolvimento de artéria hepática, ductos biliares principais, veia porta ou linfonodos para-aórticos e celíacos. O tamanho e o número das lesões hepáticas, assim como a presença de doença extra-hepática, não constituem fatores limitantes absolutos para o tratamento[51].

Metástases pulmonares

A sobrevida em 5 anos após ressecção de metástase pulmonar é de aproximadamente 35 a 56%. Fatores prognósticos incluem o número de nódulos, nível de CEA pré-toracotomia, ausência de linfonodos regionais, e o intervalo entre o início da doença e surgimento de metástase. A presença de metástases hepáticas não contraindica a ressecção pulmonar[52].

Critérios para ressecção: lesões completamente ressecáveis por exame prévio de imagem (TC de tórax); reserva cardiopulmonar adequada; tumor primário controlado[52].

Acompanhamento após ressecção

A Sociedade Americana de Oncologia recomenda, para pacientes com CCR estágios II e III ressecados: consulta médica e dosagem de CEA a cada 3 a 6 meses nos primeiros 5 anos, TC de abdome e tórax anual nos primeiros 3 anos; e, em casos de câncer de reto, TC pélvica anual por 3 a 5 anos; colonoscopia em um ano e, se negativa, após 5 anos; retossigmoidoscopia semestral por 2 a 5 anos em casos de câncer de reto sem radioterapia[32].

Vale ressaltar que, em pacientes submetidos à cirurgia de urgência por abdome obstrutivo ou perfurativo, deve-se realizar colonoscopia após 3 a 6 meses da cirurgia para avaliar a presença de tumores sincrônicos[32].

O câncer colorretal é a neoplasia maligna de maior prevalência no trato digestivo, no Brasil, com elevado impacto na qualidade de vida, alto custo de tratamento e alta taxa de mortalidade, especialmente, quando diagnosticado em estadiamento avançado.

Diante do exposto, é importante destacar a importância da implementação de políticas públicas de prevenção e rastreamento, a fim de detectar pólipos adenomatosos e cânceres em estadiamento precoce, que apresentam melhores taxas de sobrevida.

Referências bibliográficas

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012.
2. Brasil. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Estimativa de Câncer 2014.
3. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guidelines for colorectal cancer screening. Am J Gastroenterol. 2009;104(3):739-50.
4. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al.; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin. 2008;58(3):130-60.
5. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, Ouwendijk RJ, Kuipers EJ, van Leerdam ME. The incidence and risk factors of metachronous colorectal cancer: an indication for follow-up. Dis Colon Rectum. 2012;55(5):522-31.
6. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med. 1992;326:658-62.
7. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. Ann Intern Med. 2012;156:703-9.
8. Mishra N, Hall J. Identification of patients at risk for hereditary colorectal cancer. Clin Colon Rectal Surg. 2012;25(2):67-82.
9. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst. 2004;96(4):261-8.
10. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, Chappuis PO, Hutter P, Rahner N, et al. Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. Lancet Oncol. 2011;12:49-55.
11. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. World J Gastrointest Endosc. 2012;4(4):108-16.
12. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. J Clin Oncol. 2012;30:2552-8.
13. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al.; Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1509-17.
14. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology. 2010;138:2029-43.
15. Bella F, Minicozzi P, Giacomin A, Crocetti E, Federico M, Ponz de Leon M, et al. Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2013;139:1303-10.
16. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. JAMA. 2008;300:2765-78.
17. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. JAMA. 2005;293:172-82.
18. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2007;99:1471-83.
19. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet. 2010;376:1741-50.
20. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer. 1975;36:2251-70.
21. Hiraoka S, Kato J, Fujiki S, Kaji E, Morikawa T, Murakami T, et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. Gastroenterology. 2010;139:1503-10.
22. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. Dig Liver Dis. 2001;33(4):372-88.
23. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2012;143:844-57.
24. American Cancer Society: Colorectal cancer prevention and early detection; 2014.
25. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. Br J Cancer. 2005;93:399-405.
26. Niederhuber JE. Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. Cancer. 1993;71(12 Suppl):4187-92.
27. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, Wu DC, Chen FM, Huang CJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra- abdominal abscess. Int J Colorectal Dis. 2007;22:15-9.
28. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis.Gastroenterology. 2007;132(1):96-102.
29. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, et al.; SIGGAR investigators. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut. 2010;59:62-8.
30. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. Lancet. 2013;381:1194-202.
31. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al.; ASCO. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol. 2006;24:5313-27.
32. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al.; American Society of Clinical Oncology. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol. 2013;31:4465-70.
33. Busch E, Rodriguez-Bigas M, Mamounas E, Barcos M, Petrelli NJ. Primary colorectal non-Hodgkin's lymphoma. Ann Surg Oncol. 1994;1:222-8.
34. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. Am J Surg Pathol. 2000;24(10):1339-52.
35. Muto T. Early colorectal cancer – concepts and clinical implications: Introduction. World J Surg. 2000;24:1015.
36. Lambert R, Lightdale CJ. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. Gastrointest Endosc. 2003;58:s3-43.
37. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. Endoscopy. 1993;25:455-61.
38. Kaltenbach T, Soetikno R. Endoscopic resection of large colon polyps. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2013;23(1):137-52.
39. Townsend Jr CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 19th ed. Elsevier; 2012. Ch 49, p.1260.
40. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010. p.143.
41. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21(Suppl 5):70-7.
42. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risks of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum. 1995;38:1286-95.
43. Park YJ, Kim WH, Paeng SS, Park JG. Histoclinical analysis of early colorectal cancer. World J Surg. 2000;24:1029-35.
44. Chang GJ, Feig BW. Chapter 11. Cancer of the colon, rectum, and aanus. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. The M.D. Anderson surgical oncology handbook. 4th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.261.
45. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst. 2001;93:583-96.
46. Leung KL, Kwok SP, Lam SC, Lee JF, Yiu RY, Ng SS, et al. Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. Lancet. 2004;363:1187-92.
47. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. Ann Surg. 2002;235:217-25.
48. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty JF, Buie WD, et al.; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). Dis Colon Rectum. 2013;56:535-50.
49. Jansman FG, Sleijfer DT, de Graaf JC, Coenen JL, Brouwers JR. Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer. Drug Saf. 2001;24(5):353-67.
50. Edwards MS, Chadda SD, Zhao Z, Barber BL, Sykes DP. A systematic review of treatment guidelines for metastatic colorectal câncer. Colorectal Dis. 2012;14:e31-e47.
51. Garden OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastasis. Gut. 2006;55(Suppl III):iii1–iii8.
52. Villeneuve PJ, Sundaresan RS. Surgical management of colorectal lung metastasis. Clin Colon Rectal Surg. 2009;22(4):233-41.

Neoplasias Pancreáticas 33

Guilherme Eduardo Gonçalves Felga
Dulce Reis Guarita
José Eduardo Monteiro da Cunha
Manoel de Souza Rocha

SUMÁRIO

Introdução

As neoplasias pancreáticas podem ser de origem exócrina e endócrina. No primeiro grupo, o principal, encontram-se as neoplasias sólidas e císticas do pâncreas. No segundo grupo, são enquadrados aqueles tumores que derivam das células das ilhotas pancreáticas, como os insulinomas e os gastrinomas.

De forma geral, o termo câncer de pâncreas é utilizado para definir o adenocarcinoma ductal pancreático, principal tumor pancreático. Trata-se de uma doença cada vez mais comum, mas cuja fisiopatologia ainda é pouco conhecida. Na maior parte das vezes, o diagnóstico é realizado em fase avançada da doença, o que limita as opções terapêuticas, logo, a sobrevida. As neoplasias císticas e os tumores endócrinos serão descritos a seguir.

Epidemiologia

Globalmente, o adenocarcinoma pancreático encontra-se entre as 10 principais causas de morte por neoplasia, tanto no sexo masculino quanto no feminino[1]. Nos Estados Unidos, corresponde à quarta principal causa de morte por câncer em homens e mulheres, ocorrendo cerca de 46 mil novos casos[2]. No Brasil e em outros paises do hemisfério sul, o aumento da incidência da doença não tem sido observado e menos frequente que os tumores de esôfago, estômago, cólon, vesícula biliar e vias biliares. Entre nós, o câncer de pâncreas representa 2% de todos os tipos de câncer, sendo responsável por 4% do total de mortes/ano por câncer (INCA, 2004 – *on line*).

O câncer do pâncreas praticamente nunca ocorre antes dos 30 anos de vida, mas aumenta exponencialmente a incidência, atingindo o máximo por volta dos 80 a 84 anos. Quanto à etnia, a incidência do câncer de pâncreas em negros chega a ser 40% maior que em caucasianos nos Estados Unidos[3].

A análise sumária dos dados a respeito da incidência entre os gêneros não mostra diferenças, mas, uma vez considerada a tendência das mulheres em viver mais do que os homens, estes apresentam risco 40% maior do que aquelas[4]. Isso pode se dever a fatores hormonais, pois ob-

servou-se um risco mais elevado em mulheres com menarca precoce e baixa idade à época do nascimento do primeiro filho, embora os trabalhos que permitiram tal associação não tenham excluído pacientes tabagistas, o que demonstra a necessidade de estudos com desenhos melhores.

O tabagismo possui uma associação inequívoca com o câncer de pâncreas. Em uma análise combinada dos dados de registro do Consórcio Internacional de Casos-Controle em Câncer de Pâncreas, avaliando 6.507 casos de câncer de pâncreas e 12.890 controles, observou-se que, em comparação aos não tabagistas, os ex-tabagistas possuíam risco relativo de 1,2 (IC 95% 1,0-1,3), enquanto os tabagistas ativos possuíam risco relativo de 2,2 (IC 95% 1,7-2,8)[5]. O mesmo estudo demonstrou que a intensidade e a duração do consumo tabágico potencializam o efeito carcinogênico do cigarro sobre o pâncreas. Da mesma forma, a cessação do consumo de tabaco demonstrou efeito protetor, sobretudo após 20 anos da interrupção do tabagismo. A força dessa associação permite entender as tendências históricas de incidência do câncer de pâncreas. Nos Estados Unidos, o número de fumantes do sexo masculino caiu desde os anos 1960, mas não o de mulheres, o que leva à manutenção dos números de câncer de pâncreas, apesar da queda da incidência da doença entre os homens.

Os mecanismos pelos quais o cigarro exerce sua carcinogenicidade não são plenamente conhecidos, mas o tabaco tem milhares de substâncias potencialmente carcinogênicas. Até o momento, uma nitrosamina, a NNK, comprovadamente produziu câncer em experimentos, tanto em animais adultos quanto por via transplacentária, quando administrada subcutaneamente ou por via traqueal.

O fumo age como fator de risco independente em portadores de pancreatite crônica hereditária, a qual, por si só, já é fator de risco para o câncer de pâncreas. Nesses casos, o fumo aumenta em duas vezes o risco para os pacientes, além de diminuir em cerca de 20 anos a idade para o aparecimento do processo maligno[6]. O risco de câncer é bastante elevado nos tabagistas portadores de mutações do gene da glutationa S-transferase T1[7].

Uma vez que o pâncreas é um órgão fundamental à digestão e ao metabolismo, durante muito tempo procurou-se estabelecer um elo entre fatores dietéticos e a ocorrência do câncer de pâncreas. Apesar dessas características, todavia, o pâncreas não é diretamente exposto aos nutrientes, de modo que qualquer efeito carcinogênico deveria ser mediado por alterações metabólicas ou por carcinógenos alimentares. A correlação entre aspectos nutricionais e mortalidade por câncer de pâncreas, obtida com a observação de pacientes de 29 países, demonstrou forte relação entre a ingestão de calorias de origem animal e a doença, enquanto a ingestão de grande quantidade de alimentos de origem vegetal se relacionou à diminuição das médias de mortalidade pelo tumor[8]. Tanto a obesidade quanto a elevada ingestão calórica aumentam o risco para o câncer de pâncreas, mas uma dieta balanceada, rica em fibras vegetais, e a prática de exercícios o reduzem, especialmente em pacientes com excesso de peso. Trabalhos iniciais que sugeriam forte relação entre o consumo de café e o aparecimento do câncer de pâncreas não se confirmaram posteriormente. No entanto, há sugestões de que modificações no gene K-*ras* são mais comuns em tumores de pâncreas de consumidores de café que em tumores de pacientes não consumidores[9]. De qualquer forma, a interação entre café, fumo e o gene K-*ras* é complexa e mais estudos são necessários para compreendê-la.

A relação entre diabete melito e câncer de pâncreas é controversa, pois ao menos 40% dos pacientes com câncer de pâncreas têm intolerância à glicose ou diabete melito declarado[10,11]. Não se sabe até o momento a precisa relação causal entre essas doenças, todavia acredita-se que o diabete melito de início recente possa ser resultado do estado inflamatório provocado pela neoplasia que implica redução dos níveis de adiponectina, hormônio que tem atividade hipoglicemiante e anti-inflamatória[12].

Frequentemente, associa-se o câncer do pâncreas à pancreatite crônica. Em estudo multicêntrico, pacientes portadores de pancreatite crônica apresentaram 2% de risco cumulativo de desenvolvimento do carcinoma pancreático em um período de 10 anos, independentemente do país de origem ou do tipo de pancreatite[13]. Na experiência do Grupo de Pâncreas do HCFMUSP, a incidência do câncer de pâncreas em portadores de pancreatite crônica é maior do que a observada na população em geral, tendo a afecção acometido apenas 3 entre 600 pacientes estudados. Por outro lado, Dani et al., em Belo Horizonte, relataram maior ocorrência da doença entre os portadores de pancreatite crônica hereditária, à semelhança do mencionado por outros autores, que encontraram risco cumulativo estimado de câncer do pâncreas de até 40%, em indivíduos com 70 anos, portadores de pancreatite crônica hereditária.

Há dúvidas se mutações do K-*ras* encontradas em secreções orgânicas de pacientes portadores de pancreatite crônica seriam um prenúncio do adenocarcinoma do pâncreas. Em estudo que observou a presença de mutações do K-*ras* no suco duodenal de 37% de portadores de pancreatite crônica, nenhum deles apresentou câncer pancreático durante seguimento por tempo médio de 78 meses, embora 85% das mutações encontradas fossem comuns ao câncer do pâncreas. Em pesquisa realizada no Serviço de Cirurgia de Pâncreas e Vias Biliares do HCFMUSP, a expressão do K-*ras* foi detectada em 72,7% dos espécimes cirúrgicos de adenocarcinoma do pâncreas e em nenhum dos 25 casos de pancreatite crônica[14].

A exposição a agentes como formaldeído, pesticidas e organoclorados não se mostrou um fator de risco importante para processos neoplásicos malignos pancreáticos, quando estudos metodologicamente adequados foram desenhados; além disso, em vários trabalhos, a associação com o tabagismo não foi adequadamente verificada.

Sabe-se que 5 a 10% dos casos de câncer de pâncreas possuem componente hereditário bem definido, sobretu-

do no caso das pancreatites hereditárias e nos portadores de outras doenças de cunho genético estabelecido, todavia a base fisiopatológica para a agregação familiar de casos esporádicos não é conhecida[15]. História familiar de câncer de pâncreas em um parente de primeiro grau implica aumento do risco relativo de câncer de pâncreas para 1,76 (IC 95% 1,19-2,61), aumentando-se esse risco progressivamente conforme o número de pessoas afetadas na família. A ocorrência de câncer de próstata na família também parece implicar risco aumentado de câncer de pâncreas, porém o mesmo efeito não se observa no caso dos cânceres de ovário, mama e colorretal.

Etiologia e fisiopatologia

O adenocarcinoma de pâncreas é uma doença eminentemente genética, com várias anormalidades cromossômicas de larga escala, amplificações, deleções e rearranjos genéticos. Padrões repetitivos e predominantes de mutações específicas se acumulam durante o processo tumorigênico, caracterizando a seleção de clones tumorais com uma gama de alterações genéticas previsíveis. Características usuais incluem alta taxa de ativação de mutações no gene K-*ras*, progressão a partir de lesões precursoras, invasão local e metástases a distância, extensa reação desmoplásica, meios celular e tecidual hipovascularizado e hipoxêmico, reprogramação do metabolismo celular e evasão da imunidade[16]. Além disso, observa-se maior incidência dessa neoplasia em indivíduos que possuem formas mutantes de determinados genes que sabidamente aumentam o risco para essa forma de câncer.

Há três categorias principais de alterações genéticas relacionadas à carcinogênese pancreática: (1) a ativação de oncogenes; (2) a inativação de genes supressores de tumor; e (3) os defeitos nos genes reguladores da replicação do DNA. Os oncogenes e os genes supressores tumorais representam os dois grupos básicos de genes responsáveis pela carcinogênese.

Os oncogenes, mutações dos proto-oncogenes, codificam proteínas com a finalidade de induzir alterações nas características normais das células. Os genes supressores tumorais codificam as proteínas visando à inibição da proliferação celular e a perda elimina importante mecanismo de defesa celular contra a carcinogênese.

Desde o primeiro relato da detecção de mutações no códon 12 do K-*ras* em 95% dos casos de câncer do pâncreas estudados, essa anormalidade genética foi descrita em 71 a 100% dos casos de câncer pancreático primário ou metastático[17]. Esse evento ocorre precocemente na carcinogênese pancreática e habitualmente associa-se ao encurtamento telomérico[18,19]. As mutações do gene K-*ras* podem inclusive ter efeito secundário sobre outros genes implicados na carcinogênese pancreática[20].

Os genes de supressão tumoral exercem importante papel na regulação negativa da proliferação celular e na inativação, por meio de mutações ou deleção, facilitando o aparecimento de células neoplásicas[21]. As principais mutações no câncer humano ocorrem nos genes *p53* e *p16*, sendo o primeiro o mais estudado no câncer pancreático. Recentemente mutações de outros genes supressores de tumor têm sido associadas ao câncer pancreático, como as mutações dos genes *CDKN2A*, *DPC4*, *BRCA*, *STK11* e *SMAD4*.

Mutações nos genes reguladores da replicação do DNA, como o *MLH1* e o *MSH2*, foram observadas em até 4% dos pacientes com adenocarcinoma pancreático. Essas mutações são raras nas formas esporádicas da doença, concentrando-se em pacientes com formas hereditárias de câncer pancreático e outras síndromes genéticas que implicam risco aumentado, como a síndrome do carcinoma colorretal hereditário não polipoide.

Patologia

Três tipos celulares podem ser observados no pâncreas normal: células acinares, epitélio ductal e células endócrinas das ilhotas de Langerhans. O primeiro tipo responde por aproximadamente 80% do volume da glândula. Mais de 95% das neoplasias malignas do pâncreas se originam nas células acinares ou no epitélio ductal e demonstram características histológicas compatíveis com o diagnóstico de adenocarcinoma.

Quanto à localização, 60 a 70% dessas neoplasias se encontram na cabeça do pâncreas, 10% no corpo e 15% na cauda. Macroscopicamente essas lesões se apresentam como massas infiltrativas endurecidas e de limites imprecisos. O tamanho dos tumores cefálicos é de 3 a 6 cm, ao passo que os tumores de corpo e cauda são ainda maiores ao diagnóstico, o que refletem as diferentes manifestações clínicas dessa neoplasia.

O adenocarcinoma de pâncreas se caracteriza histologicamente pela presença de estruturas glandulares dispostas de anárquico, desrespeitando a arquitetura lobular do pâncreas normal, entremeada por uma intensa reação desmoplásica. Os núcleos das células tumorais são irregulares, perderam as características de polaridade e possuem nucléolos evidentes. Nos adenocarcinomas bem diferenciados, pode ser difícil a distinção com o epitélio ductal reativo apenas pela histologia, sendo necessários métodos adicionais, principalmente por imuno-histoquímica.

A extensão para o parênquima vizinho faz-se por meio de septos interlobulares, infiltrando e substituindo o tecido acinar. Focos de câncer multicêntricos, anteriormente considerados frequentes, raramente são observados. A invasão tumoral do tecido gorduroso peripancreático, do perineuro e de vasos linfáticos é frequente e pode surgir precocemente na evolução da doença, mesmo com tumores relativamente pequenos. O reconhecimento da extensão do tumor afetando essas estruturas é fundamental, pois os pacientes com invasão perineural, por exemplo, apresentam menor sobrevida que aqueles sem invasão. O comprometimento vascular local é bastante comum e, quando identificado macroscopicamente, seja com exames radiológicos, seja no intraoperatório, denota doença irressecável. A ocorrência de metástases a distância é

comum, sendo os sítios mais comuns fígado, peritônio, pulmão e adrenais.

A produção de mucina é intensa e sua presença pode ser evidenciada com colorações especiais, principalmente o PAS. A imuno-histoquímica permite a identificação de antígenos (p. ex., antígeno carcinoembrionário, CA 19.9, Dupan-2, SPan-1) e queratinas (p. ex., 7, 8, 18 e 19) altamente sugestivos dessa forma de neoplasia. A pesquisa da mutação do gene K-*ras* permite com segurança a distinção entre o adenocarcinoma ductal bem diferenciado e o epitélio ductal reativo, uma vez que este virtualmente só ocorre na vigência da neoplasia. Em portadores de síndromes genéticas do câncer de pâncreas hereditário, os genes *BRCA2* e *p16* podem ser pesquisados.

Quadro clínico

As manifestações clínicas do câncer de pâncreas variam desde sintomas vagos, como desconforto abdominal, anorexia e astenia nas fases iniciais, à perda ponderal, icterícia obstrutiva e dor abdominal intensa nas fases mais avançadas da doença.

Os sintomas dependem fundamentalmente do local da neoplasia. De modo geral, os tumores de corpo e cauda atingem tamanhos significativamente maiores que os tumores da cabeça do pâncreas antes de ser cogitado o diagnóstico. Os tumores da cabeça do pâncreas, por outro lado, provocam sintomas mais precocemente, pois podem causar icterícia ou pancreatite, ambas por obstrução à drenagem de secreção na topografia da cabeça do pâncreas, o que alerta o clínico para a possibilidade dessa neoplasia. As neoplasias da cabeça pancreática cursam predominantemente com icterícia, dor e perda ponderal, ao passo que os tumores da cauda têm dor e perda ponderal como principais sintomas.

Icterícia obstrutiva progressiva ocorre em mais de 75% dos portadores de neoplasias da cabeça do pâncreas, mas essa porcentagem reduz-se progressivamente conforme a lesão migra em direção à cauda. A icterícia indolor, associada à vesícula biliar palpável, caracteriza o sinal de Courvoisier-Terrier, presente em aproximadamente 25% dos pacientes com neoplasias pancreáticas e demais tumores periampulares.

Tumores da porção inferior do processo uncinado da cabeça do pâncreas podem invadir e comprimir a terceira ou a quarta porção do duodeno, gerando obstrução duodenal ou mesmo obstrução biliopancreática. Náuseas e vômitos secundários à obstrução duodenal sugerem doença avançada, mas retardo no esvaziamento gástrico pode ocorrer mesmo na ausência de obstrução mecânica gastroduodenal, possivelmente por invasão tumoral de plexos nervosos.

Dor abdominal está presente na maioria dos pacientes. Nas fases mais precoces, é incaracterística, mais bem definida como um desconforto epigástrico persistente, mas posteriormente intensifica-se e passa a afetar o andar superior do abdome, com irradiação para o dorso. O paciente, muitas vezes, assume a posição genupeitoral para aliviar a compressão tumoral sobre o plexo celíaco e as raízes nervosas. Este sintoma resulta da invasão dos plexos celíaco e mesentérico e do retroperitônio, embora a hipertensão ductal pancreática também possa contribuir.

Uma síndrome de má absorção pode ser observada por insuficiência pancreática exócrina provocada pela obstrução do ducto de Wirsung pelo tumor. A presença de esteatorreia no período pré-operatório estaria associada à maior sobrevida após uma ressecção, pois provavelmente os tumores obstrutivos seriam diagnosticados mais precocemente.

A presença de sintomas depressivos nos portadores de câncer de pâncreas é muito comum, mas não se sabe qual a gênese desse sintoma[22]. Embora muitos autores o atribuam ao quadro geral dos pacientes, nos quais predominam a dor e a queda do estado geral, alguns outros sinalizam com a possibilidade de modificações no metabolismo do sistema nervoso central, induzidas pela presença da neoplasia pancreática. De acordo com esta segunda linha de pensamento, talvez fosse possível considerar a depressão uma espécie de manifestação a distância.

O aparecimento de diabete melito em pacientes sem relato familiar da doença e alteração no teste de tolerância à glicose, mesmo na ausência de sintomas, devem chamar a atenção para a possibilidade de que um câncer de pâncreas tenha se instalado. Todavia, não há recomendações específicas para que seja feito o rastreamento do câncer de pâncreas em pacientes com diagnóstico recente de diabete melito.

Ocasionalmente, o câncer do pâncreas se manifesta por episódios de pancreatite aguda, com consequente aparecimento de cistos de pâncreas. Mais raramente, o tumor de pâncreas pode se apresentar com hemorragia digestiva alta por erosão da parede duodenal ou por tromboflebite superficial migratória ou síndrome de Trousseau.

Como se pode observar, o tumor de pâncreas possui um quadro clínico muito pouco específico, o que explica o fato de que 80 a 90% dos pacientes apresentam doença incurável à ocasião do diagnóstico. Fatores adicionais que contribuem para o diagnóstico tardio incluem: (1) o tumor é assintomático nos estágios iniciais; (2) os sintomas iniciais são vagos e inespecíficos, sendo frequentemente tolerados pelos pacientes por longos períodos antes que procurem ajuda médica; (3) na ausência de um alto índice de suspeição, o médico pode retardar o diagnóstico; e (4) o acesso a centros com recursos suficientes para um diagnóstico precoce nem sempre é fácil.

Exames complementares

Exames gerais

Como níveis séricos elevados de amilase e lipase não são frequentes, os exames de maior valor diagnóstico, mesmo sendo inespecíficos, são os testes de função hepática, pois um padrão colestático, com elevação dos níveis séricos de bilirrubinas total e direta, fosfatase alcalina e gamaglutamil transferase, é altamente sugestivo de obs-

trução biliar, apesar de não ser específico para o câncer pancreático. A ausência desse padrão colestático ou o retardo em seu aparecimento nos pacientes com câncer do corpo do pâncreas contribuem para o diagnóstico tardio da afecção.

O tempo de protrombina pode se encontrar alargado em função da deficiência de vitamina K, provocada pela obstrução biliar prolongada.

Marcadores tumorais

A utilização de marcadores tumorais, incluindo enzimas, antígenos oncofetais e antígenos associados ao tumor, com a finalidade de diagnosticar o câncer do pâncreas, ainda é controversa.

O CA 19-9 é superior ao CEA para o diagnóstico sorológico do câncer do pâncreas, ocorrendo elevação dos níveis no plasma em 70 a 80% dos pacientes com câncer pancreático. Alguns estudos mostram para esse marcador a sensibilidade diagnóstica de 86% e a especificidade de 87%, devendo-se lembrar que os níveis de CA 19-9 podem elevar-se também na presença de colestase e colangite, possivelmente por lesão do epitélio biliar. Outros marcadores tumorais, como CA125, antígeno carcinoembrionário, CA 494, CA 242, CA 50, SPAN-1, DU-PAN 2 e CA 12-5 também foram descritos.

Os marcadores tumorais, todavia, apresentam limitações significativas no contexto do câncer de pâncreas. Esse campo é bastante promissor e diversas frentes de pesquisa em novos marcadores têm produzido resultados interessantes, com o desenvolvimento de novos marcadores em saliva, suco pancreático e fezes. Ademais, a análise de microRNA e os recentes estudos em proteômica e metabolômica prometem inovações em um futuro próximo.

Oncogenes

Marcadores genéticos podem sugerir a presença do câncer do pâncreas, mas seu real valor no diagnóstico precoce da doença ainda não está bem estabelecido. A elevada prevalência de mutações do K-*ras* nas neoplasias pancreáticas, inclusive nas fases precoces e no carcinoma *in situ*, levou ao desenvolvimento de testes que as localizam. Mutações do K-*ras* podem ser detectadas no suco pancreático obtido endoscopicamente, no conteúdo duodenal, após estimulação com secretina, na bile e nas fezes de pacientes portadores de câncer do pâncreas. No sangue periférico, tais mutações são encontradas apenas em portadores de câncer pancreático metastático. Considerando-se que as mutações do códon 12 do K-*ras* são as principais alterações genéticas do câncer do pâncreas, sua detecção deverá ser a base para o encontro de novos métodos para o diagnóstico precoce e menos invasivo da doença.

Genes de supressão tumoral

Embora as alterações genéticas do *p53* sejam mais difíceis de avaliar que as do K-*ras*, a identificação de suas mutações e deleções pode auxiliar no diagnóstico do câncer do pâncreas. Mutações do *p53* têm sido descritas em 50 a 70% dos pacientes com câncer pancreático[24], sendo seu uso limitado, tanto pela dificuldade técnica para detecção das mutações que ocorrem ao longo de todo o gene quanto pela época, geralmente tardia, do aparecimento. Assim, o *p53* tem mais valor no esclarecimento diagnóstico do que na detecção precoce do câncer do pâncreas.

A superexpressão do *p73*, um homólogo do *p53*, pode ser observada em 45,6% dos casos de câncer do pâncreas, fenômeno mais comumente encontrado em cistoadenocarcinomas do que em carcinomas ductais.

Ultrassonografia

Geralmente é o primeiro exame a ser realizado quando se avalia um paciente com dor no andar superior do abdome e icterícia obstrutiva. As principais vantagens são a ampla disponibilidade, o baixo custo e a ausência de radiação ionizante. Apesar disso, 15 a 20% das ultrassonografias (US) são realizadas com técnicas subótimas, em razão de interposição gasosa, obesidade ou cirurgias abdominais prévias. Além do mais, a visualização de corpo, cauda e processo uncinado do pâncreas é difícil até mesmo para o operador mais experiente.

O câncer do pâncreas é visto na US como uma área focal de menor ecogenicidade do que o restante do parênquima pancreático, geralmente com limites imprecisos[25]. Os sinais adicionais são dilatação a montante do ducto pancreático principal e, nos casos de tumores da cabeça do pâncreas, ectasia das vias biliares, frequentemente acompanhada de dilatação da vesícula biliar. Dilatação do colédoco é comumente observada nas neoplasias da cabeça do pâncreas, mas esse achado é inespecífico e pode ser observado em idosos saudáveis, colecistectomizados, portadores de coledocolitíase, estenoses ampulares e pancreatite crônica. A US pode identificar ainda ascite e metástases hepáticas.

Deve-se ressaltar que um exame de US negativo não exclui a possibilidade de um câncer do pâncreas e que, na suspeita clínica, deve-se recorrer a outros métodos de diagnóstico por imagem.

Embora limitada em outros contextos, a US intraoperatória também permite a identificação de metástases hepáticas que não foram previamente identificadas, a orientação de biópsias, sobretudo as linfonodais, e o auxílio na determinação dos planos de clivagem entre o tumor e os vasos sanguíneos vizinhos.

Tomografia computadorizada

Atualmente a tomografia computadorizada (TC) helicoidal é considerada o exame de escolha para o diagnóstico do câncer do pâncreas[26], o qual se apresenta como uma área heterogeneamente hipoatenuante mal delimitada, que se realça menos do que o parênquima normal adjacente, provocando dilatação ductal a montante (Figura 1).

O parênquima pancreático sofre um processo de progressiva redução volumétrica com a idade, porém geral-

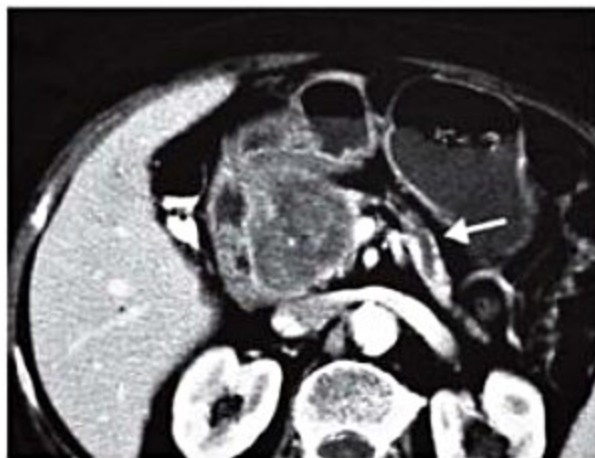



Figura 1. Tomografia computadorizada de abdome evidenciando neoplasia pancreática cefálica com dilatação do ducto pancreático principal (DP).

mente de forma proporcional em todo o órgão. Nos casos de neoplasia que obstrui o ducto pancreático principal, ocorre atrofia parenquimatosa a montante e a presença de área desproporcionalmente não atrófica em um paciente idoso deve ser vista como um sinal de alerta nos diferentes métodos de diagnóstico por imagem.

A obstrução do ducto pancreático por neoplasia pode gerar uma formação cística a montante da lesão, exigindo uma análise cuidadosa para que não se concentre a atenção apenas na imagem cística, deixando-se de valorizar as demais alterações que permitiriam o diagnóstico de uma lesão agressiva infiltrativa.

Com a TC *multislice*, um aprimoramento da TC helicoidal, consegue-se avaliar a mesma extensão do abdome em menor tempo e com imagens mais finas que as da TC helicoidal convencional. Com esse volume de informações da TC *multislice*, torna-se possível a reconstrução de imagens em planos oblíquos e coronais e a obtenção de angiografias por TC com resolução espacial comparável à das angiografias por cateterismo[27].

Ressonância magnética

Embora a TC seja o exame de primeira linha para avaliação do pâncreas, a ressonância magnética (RM) passou a representar uma alternativa diagnóstica efetiva. A colangiopancreatografia por RM (CPRM) é uma nova técnica de exame que permite a visualização dos ductos biliares e pancreáticos sem a utilização de meio de contraste, devendo-se ressaltar que deve ser vista como parte de um exame de RM, evitando-se requisições unicamente de uma CPRM, particularmente quando houver suspeita de patologia neoplásica.

Tomografia por emissão de pósitrons

Mais recentemente, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) com deoxifluoroglucose (FDG) passou a ser utilizada na avaliação de doenças pancreáticas, com alguns trabalhos mostrando resultados promissores na diferenciação entre afecções inflamatórias e tumorais.

Entretanto, tais resultados ainda necessitam de comprovação com casuísticas maiores e o PET deve ser visto como uma técnica auxiliar nos casos em que as metodologias mais clássicas e com maior resolução anatômica (TC e RM) tenham deixado dúvidas quanto à natureza tumoral de uma lesão pancreática. O método se baseia no maior consumo de glicose por neoplasias, comparativamente aos tecidos sadios ou fibróticos.

Exames falso-positivos de PET têm ocorrido em pancreatites e processos infecciosos peripancreáticos. Resultados falso-negativos podem ocorrer em pacientes com diabete melito, tumores pequenos ou em tumores com metabolismo menos acentuado.

Ecoendoscopia

A ecoendoscopia, técnica disponível em poucos centros, também pode ser utilizada no diagnóstico do câncer do pâncreas, porém o uso tem sido maior no momento do estadiamento, por poder avaliar o envolvimento do tronco mesentérico portal pelo tumor[28]. Deve ser entendida como uma técnica complementar aos demais exames de imagem, pois apresenta um campo de visão limitado, o que interfere na identificação de metástases a distância.

Uma das grandes vantagens da ecoendoscopia é a possibilidade de permitir uma punção aspirativa da lesão tumoral e de linfonodos peripancreáticos para obtenção de material para biópsia, nos casos mais avançados com metástases hepáticas, que não se beneficiam de uma abordagem cirúrgica.

Pancreatografia endoscópica

A pancreatografia endoscópica foi uma das principais armas do arsenal propedêutico para o câncer de pâncreas, mas, com o desenvolvimento de técnicas menos invasivas, como a CPRM e a ecoendoscopia, suas indicações tornaram-se mais restritas, sobretudo pelos riscos de pancreatite aguda e colangite relacionados ao procedimento.

Diagnóstico histológico

O aprimoramento das técnicas de obtenção de imagens do pâncreas por meio da ecoendoscopia e da TC possibilitou o desenvolvimento de técnicas de biópsia minimamente invasivas dos tumores do pâncreas. A citologia de material obtido por meio de punção com agulha fina guiada por ecoendoscopia apresenta especificidade de 99% e tem alto valor preditivo positivo[29]. Como a sensibilidade varia de 60 a 80%, pela possibilidade de a punção ser realizada em área de pancreatite crônica que circunda o tumor, o resultado não modifica a indicação de exploração cirúrgica. Pela impossibilidade de exclusão diagnóstica de câncer do pâncreas mesmo diante da negatividade da biópsia e da ocorrência de algumas complicações do método, como hemorragia, pancreati-

te e fístulas, seu emprego tem sido questionado. Além disso, há relatos de implante tumoral, quer no trajeto da agulha, quer intraperitonealmente.

Há duas indicações para a biópsia pancreática percutânea: pacientes com tumores, principalmente de corpo ou cauda, sabidamente irressecáveis cirurgicamente, nos quais é necessária a comprovação histológica para a realização de radio e quimioterapia e nos portadores de grandes massas pancreáticas suspeitas de não serem adenocarcinomas, como linfomas e tumores neuroendócrinos, cuja presença, uma vez demonstrada, justificaria uma atitude terapêutica mais agressiva.

A coleta endoscópica das secreções pancreática e duodenal possibilita a pesquisa de marcadores tumorais, como mutações do K-*ras*, em escovado do duto pancreático ou no próprio suco pancreático; no entanto, a experiência com o método ainda é limitada e a sensibilidade ainda é desconhecida.

Estadiamento

O estadiamento do câncer de pâncreas envolve a avaliação de diversos parâmetros morfológicos obtidos por meio de exames complementares ou mesmo intervenções cirúrgicas, sejam elas laparoscópicas ou não. Os objetivos principais são a definição do prognóstico e a escolha de uma terapia apropriada, curativa ou paliativa.

Nos dias de hoje, com a evolução dos exames de imagem, o estadiamento do câncer de pâncreas pode ser feito de forma rápida, confiável e minimamente invasiva[30]. Tais exames, todavia, não são isentos de limitações. A determinação da presença ou da ausência de invasão vascular, quando o tumor encontra-se em íntimo contato com a parede do vaso, pode não ser possível com os exames radiológicos, mesmo quando utilizadas técnicas refinadas, como a angiotomografia e a angiorressonância magnética. Da mesma forma, o real tamanho do tumor pode ser superestimado pela presença de pancreatite focal associada ao câncer de pâncreas, uma vez que as imagens de pancreatite podem ser indistintas das imagens de neoplasia. A identificação de metástases peritoneais, linfonodais e micrometástases hepáticas pode não ser possível com essas técnicas. Apesar dessas limitações, os exames de imagem identificam a maioria dos pacientes com doença irressecável, de modo que o estadiamento cirúrgico fica restrito àqueles nos quais se tem dúvida a respeito da real extensão da doença.

A laparoscopia emerge como uma excelente técnica para o estadiamento pré-operatório do câncer de pâncreas, pois permite a identificação de pequenas metástases peritoneais ou hepáticas não visualizadas nos demais métodos de imagem[31]. A associação da US laparoscópica permite a identificação de linfonodos peripancreáticos e o estudo vascular, ampliando as informações obtidas indiretamente e possibilitando também a realização de biópsias de lesões suspeitas. Todavia o uso em serviços com disponibilidade de métodos de imagem de alta definição e radiologistas experientes é bastante restrito.

Tratamento

A definição das estratégias terapêuticas nos casos de câncer de pâncreas costuma ser realizada por uma equipe multidisciplinar e multiprofissional, que inclui gastroenterologistas, oncologistas, radioterapeutas, cirurgiões do aparelho digestivo ou oncológicos, patologistas, especialistas em cuidados paliativos, assistentes sociais, nutricionistas e psicólogos. Por se tratar de uma doença heterogênea do ponto de vista fisiopatológico, o tratamento também deve ser adequado a cada paciente.

Tratamento curativo

A cirurgia radical representa a única possibilidade de cura para esses pacientes e tem por objetivo a remoção total do tumor, do tecido peripancreático e de toda a rede de drenagem linfática local. Os principais fatores que limitam a ressecabilidade são metástases a distância, linfadenopatias fora da área de ressecção, invasão de grandes vasos peripancreáticos e a invasão tumoral de plexos nervosos. Em termos práticos, são considerados os seguintes critérios de irressecabilidades: (1) ausência de doença extrapancreática; (2) ausência de comprometimento direto da artéria mesentérica superior e tronco celíaco, definida como um plano de gordura entre a massa tumoral e a parede desses vasos; e (3) uma confluência portomesentérica pérvia. Um número crescente de pacientes tem sido incluído no grupo *borderline resectable*, definido pela ausência de contraindicações evidentes à ressecção, mas com alta probabilidade de que, durante o estadiamento cirúrgico, constate-se uma doença localmente avançada. Apenas 15 a 20% dos pacientes avaliados para a ressecção são considerados bons candidatos cirúrgicos e, mesmo entre eles, é frequente a observação de margens de ressecção comprometidas[32].

A escolha do tipo de ressecção a ser realizada dependerá da localização da neoplasia. Os tumores da cabeça do pâncreas são preferencialmente tratados com a duodenopancreatectomia parcial, se possível com preservação do piloro, o que garante melhor esvaziamento gástrico, logo, melhor *status* nutricional em longo prazo[33]. A gastroduodenopancreatectomia clássica ou cirurgia de Whipple também é uma opção que oferece resultados comparáveis aos da primeira técnica em termos de sobrevida, ainda que pese a reconstrução do trânsito de forma menos fisiológica. As lesões situadas no corpo e na cauda do pâncreas devem ser tratadas com a esplenopancreatectomia distal. A despeito da técnica, habitualmente procede-se ao esvaziamento ganglionar local de forma agressiva.

Apesar de o tratamento radical ser considerado curativo, a maioria dos pacientes submetidos a ele morre pelas complicações do câncer de pâncreas, com sobrevida em cinco anos de 21% e sobrevida mediana de 15,5 meses. A mortalidade relacionada ao procedimento cirúrgico é baixa, variando entre 2 e 5% em centros especializados em cirurgia do pâncreas e vias biliares.

Tratamento paliativo

Apenas 15 a 20% dos pacientes com tumores de pâncreas são elegíveis para o tratamento curativo. O restante é candidato apenas a modalidades de tratamento paliativo, visando à preservação da qualidade de vida, resolução da icterícia, alívio da obstrução duodenal e controle da dor. O tratamento paliativo pode ser feito cirurgicamente, por técnicas endoscópicas ou com radio e quimioterapia, ou mesmo por combinações destas modalidades.

A icterícia obstrutiva causa importante prejuízo à qualidade de vida em virtude da fadiga induzida pela colestase ou mesmo pelo intenso prurido observado em alguns pacientes. As opções para seu alívio incluem a colocação de próteses autoexpansíveis de via biliar por endoscopia ou a cirurgia, reservada para pacientes nos quais a forma de tratamento menos invasiva não for possível. Não há diferenças significativas entre a estratégia endoscópica e a cirúrgica no que tange à sobrevida, porém os pacientes tratados endoscopicamente estão sujeitos a reinternações mais frequentes por obstrução ou migração com recorrência da icterícia e da colangite[34]. As próteses metálicas são preferíveis às plásticas, uma vez que possuem menor risco de obstrução. As opções cirúrgicas para paliação da icterícia obstrutiva incluem a colecistojejunostomia e a coledocojejunostomia[35]. Tais procedimentos permitem a realização simultânea de uma gastrojejunostomia para alívio de obstrução duodenal e o bloqueio do plexo celíaco para controle da dor. Todavia a cirurgia tem morbidade e mortalidade consideráveis, sobretudo no contexto de um paciente gravemente debilitado por uma doença avançada.

Cerca de 10 a 15% dos pacientes com câncer de pâncreas apresentaram obstrução duodenal durante a evolução da doença. O alívio dessa complicação pode ser obtido por meio de uma gastrojejunostomia. O momento de realização é motivo de controvérsia na literatura, mas há a tendência crescente de indicação precoce, inclusive com a realização de derivações profiláticas no momento da derivação da via biliar para paliação da icterícia[36]. O principal efeito adverso da gastrojejunostomia é o retardo no esvaziamento gástrico, que pode ser atenuado caso se modifique a técnica para a confecção.

A dor costuma ser um dos sintomas cardinais do câncer de pâncreas avançado e o controle deve ser entendido como um dos principais objetivos do tratamento. O tratamento farmacológico com analgésicos opioides costuma ser suficiente na maioria dos casos, todavia, há uma crescente tendência de indicação de alcoolização do plexo celíaco, uma vez que esse procedimento parece ser mais eficaz do que o tratamento farmacológico e não associa efeitos colaterais da medicação[37]. A alcoolização inicialmente era realizada durante as cirurgias paliativas, mas hoje pode ser feita pela via percutânea, guiada por US ou TC ou mesmo por via endoscópica pela ecoendoscopia. A radioterapia local pode ser de grande valia para o controle da dor.

Conforme mencionado, sintomas depressivos são comuns nos portadores de câncer de pâncreas. Estes pacientes possuem pior qualidade de vida e experimentam dor mais intensa do que aqueles sem depressão, de modo que o tratamento dessa condição também deve ser contemplado no plano terapêutico.

A caquexia e a perda ponderal possuem etiologia multifatorial, mas uma das causas tratáveis inclui a insuficiência pancreática exócrina, levando à esteatorreia. Geralmente observada em pacientes com tumores da cabeça do pâncreas, a má absorção pode ser tratada com a reposição enzimática em doses habitualmente utilizadas para os portadores de pancreatite crônica.

O manejo ótimo do paciente com doença avançada é controverso, mas as opções terapêuticas incluem, além dos procedimentos de paliação, rádio, quimioterapia e a combinação dessas modalidades. A quimioterapia consiste na principal forma de tratamento nesse contexto.

A quimioterapia adjuvante maximiza o sucesso do tratamento cirúrgico por reduzir a recidiva local e a distância, resultando em ganho de sobrevida. O esquema preferencial envolve o uso de gencitabina ou fluoracil. A gencitabina é capaz de reduzir a intensidade da dor, o consumo de analgésicos, a perda ponderal e o prejuízo funcional apresentado pelo paciente[38]. A associação de radioterapia com intuito adjuvante ainda é motivo de debate na literatura e não há uma posição definida a respeito.

Considerando-se que grande número dos candidatos à ressecção radical apresenta margens comprometidas ou comprometimento linfonodal, muitos investigadores têm considerado a realização de quimioterapia neoadjuvante. A ressecção pancreática com intenção curativa é uma cirurgia de grande porte e suas complicações podem eventualmente retardar o início da quimioterapia adjuvante. Até o presente momento, a quimioterapia neoadjuvante não resulta em aumento da possibilidade de ressecção completa nos pacientes que são bons candidatos cirúrgicos, mas pode provocar respostas radiológicas parciais e tornar possível a ressecção em pacientes com doença *borderline resectable* por permitir o *downstaging* do tumor. Adicionalmente, o tempo de observação proporcionado pela quimioterapia neoadjuvante pode fornecer informações a respeito do comportamento biológico do tumor, selecionando melhor os candidatos cirúrgicos. Os principais pontos negativos dessa estratégia incluem a demora para o tratamento potencialmente curativo e a baixa probabilidade de resposta aos esquemas neoadjuvantes atualmente adotados. Dessa forma, a quimioterapia neoadjuvante não deve ser recomendada para pacientes com doença ressecável, reservando-a para pacientes *borderline resectable*[39].

Tumores císticos do pâncreas

Os tumores císticos são um grupo heterogêneo de neoplasias com apresentações clínicas variáveis. Embora sejam formas raras de neoplasias do pâncreas exócrino[40], vêm sendo reconhecidos com frequência cada vez maior, sobre-

tudo em razão da melhora expressiva dos métodos de imagem modernos, o que torna fundamental o diagnóstico diferencial das lesões císticas do pâncreas e seu manejo.

Diagnóstico diferencial

Quando uma lesão cística é identificada no pâncreas, o ponto fundamental é determinar se é benigna ou maligna. As lesões benignas correspondem a aproximadamente 90% das lesões císticas observadas em estudos radiológicos e de autópsia[41], sendo a principal delas o pseudocisto pancreático, que consiste em um cisto sem revestimento epitelial, envolvendo coleções de enzimas pancreáticas extravasadas durante episódios de pancreatite aguda ou em situações em que haja ruptura do ducto pancreático, como na pancreatite crônica ou no trauma pancreático.

Os portadores de pseudocistos invariavelmente possuem uma história clínica compatível com o diagnóstico de pancreatite crônica, referindo etilismo significativo, episódios de dor, esteatorreia e diabete melito. Quando uma lesão cística é encontrada em um portador de pancreatite crônica, a preocupação com uma neoplasia cística não se justifica, porém isso não se aplica ao indivíduo saudável.

Algumas características das lesões císticas podem contribuir para o diagnóstico diferencial. Os pseudocistos não possuem septos, loculações, vegetações, componentes sólidos e calcificações na parede. São lesões habitualmente hipovascularizadas à angiografia e que não possuem qualquer comunicação com o sistema ductal pancreático à pancreatografia. À exceção das ectasias ductais mucinosas, os tumores císticos não estão associados a elevações da amilasemia, ao passo que os pseudocistos podem cursar com elevações dela em 50 a 75% dos casos. A análise do líquido intracístico é de grande utilidade[42], pois elevações do CA 19-9 e baixos níveis de amilase são compatíveis com o diagnóstico da neoplasia (Tabela 1)[43].

Apesar do desenvolvimento dos métodos complementares para o diagnóstico diferencial das lesões pancreáticas císticas, eventualmente é encontrada uma lesão cuja caracterização como benigna ou maligna não é possível. Quando isso se dá, caso persista qualquer dúvida a respeito de tratar-se de uma lesão de potencial maligno, recomenda-se a ressecção, especialmente quando se considera que as modernas técnicas cirúrgicas permitem a realização de cirurgias pancreáticas com morbidade e mortalidade razoáveis.

A Figura 2 apresenta uma proposta de algoritmo para a avaliação das lesões pancreáticas císticas[44].

Neoplasia cística mucinosa

A neoplasia cística mucinosa (NCM) é a forma mais comum de tumor cístico do pâncreas, correspondendo a aproximadamente 40% do total. O espectro clínico é amplamente variável, desde lesões claramente benignas a lesões com alto potencial maligno.

Prevalece em mulheres com idade média em torno de 60 anos, que podem ser assintomáticas ou queixarem-se de dor abdominal ou uma massa abdominal palpável. Sua ocorrência é mais comum no corpo ou na cauda do pâncreas e o tamanho vai de 2 a 26 cm; o risco de malignidade é mais importante quanto maior for o tumor. Caracterizam-se por uma cápsula fibrosa espessa circundando lesões císticas multiloculadas. O revestimento epitelial do tumor é composto por células mucinosas que podem ter uma arquitetura papilar, todavia essas características podem estar ausentes, levando à confusão com o pseudocisto. A TC abdominal *multislice* costuma ser suficiente para o diagnóstico dessas lesões, mas a ecoendoscopia pode complementar o diagnóstico, principalmente nas lesões menores e pela possibilidade de punção do líquido intracístico.

Em razão do elevado potencial de malignidade, as NCM possuem indicação formal de ressecção cirúrgica, que na maioria das vezes é feita por pancreatectomia distal com esplenectomia, uma vez que as lesões se localizam preferencialmente na cauda. Cirurgias econômicas não são recomendadas, pelo risco de fistulização e margens comprometidas.

O prognóstico depende das características histológicas da lesão ressecada. As NCM com características benignas possuem excelente sobrevida em cinco anos (> 5 anos). As formas francamente malignas ressecadas com margens livres possuem sobrevida de 50 a 75%, mas as ressecções incompletas podem ter mortalidade semelhante à do adenocarcinoma pancreático.

Cistoadenomas serosos

Previamente chamados de adenomas microcísticos, os cistoadenomas serosos correspondem à segunda forma mais comum de neoplasia cística do pâncreas. A apre-

Tabela 1. Análise do líquido intracístico nas lesões císticas do pâncreas

Parâmetro	Cistos benignos	Cistoadenoma seroso	Cistoadenoma mucinoso	Cistoadenocarcinoma mucinoso
Viscosidade	↓	↓	↑	↑
Amilase	↑	↓	↓	↓
CA 19-9	↓	↓	↑	↑
CEA	↓	↓	↑	↑
CA 72-4	↓	↓	↓	↑
Citologia	Células inflamatórias	Usualmente negativa	Ocasionais células epiteliais mucinosas	Células de adenocarcinoma

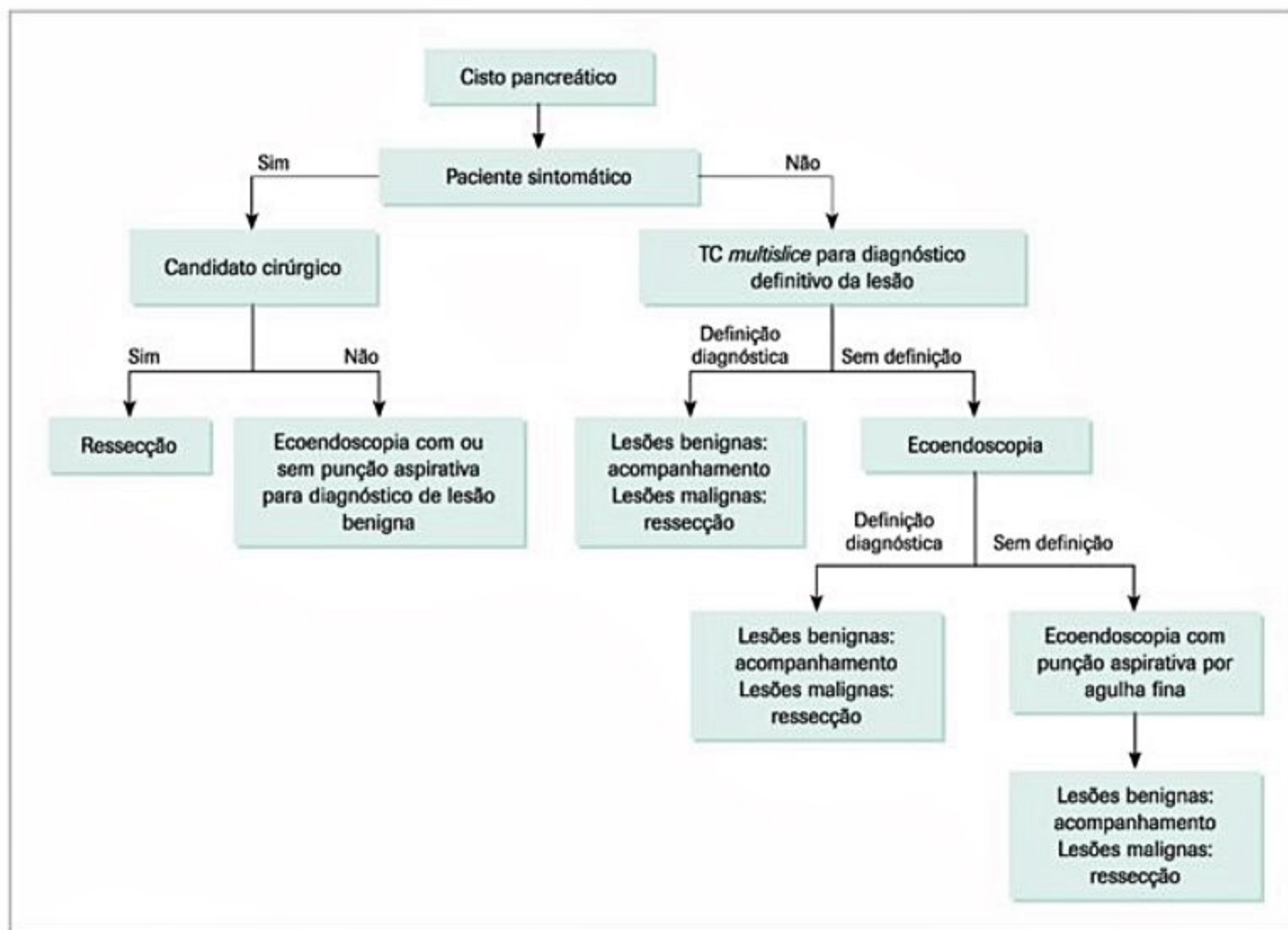



Figura 2. Avaliação das lesões císticas do pâncreas.
Adaptada de Sheiman, 2005[59].

sentação clínica é semelhante à das NCM, prevalecendo em mulheres com idade em torno de 60 anos e localizando-se principalmente na cauda e no corpo do pâncreas. Os portadores da doença de von Hippel-Lindau apresentam incidência significativamente maior dessa doença.

São neoplasias benignas, de crescimento lento e com mínimo potencial de malignização. Macroscopicamente caracterizam-se por uma cápsula fibrosa circunscrevendo pequenos e numerosos cistos separados por delicados septos fibrosos, conferindo a esse tumor uma aparência de favo de mel. Os cistos se arranjam em torno de uma cicatriz estrelada fibrosa que pode apresentar calcificações; é um achado patognomônico na TC. A ecoendoscopia pode fornecer maior detalhamento morfológico, permitindo melhor caracterização do padrão em favo de mel.

A maioria dos cistoadenomas é benigna, de modo que a ressecção só é recomendada para pacientes sintomáticos. Os assintomáticos poderão ser seguidos periodicamente com exames de imagem, indicando-se a intervenção caso ocorra aumento do tamanho da lesão ou complicações como hemorragia, obstrução, icterícia e compressão extrínseca de órgãos digestivos.

Ectasia ductal mucinosa

A ectasia ductal mucinosa (EDM) representa uma forma de neoplasia papilar produtora de mucina do ducto pancreático principal, levando à dilatação e à pancreatite crônica obstrutiva. Prevalece em homens entre 60 e 70 anos, e as queixas mais comuns são dor abdominal e perda ponderal. Pancreatite recorrente e pancreatite aguda na ausência de fatores de risco para essas doenças podem ser as manifestações iniciais.

A localização preferencial é o ducto pancreático principal ou os ramos diretos. As vegetações assemelham-se histologicamente aos adenomas vilosos colorretais, com papilas cobertas por epitélio colunar com células caliciformes e intensa produção de mucina. Com base nas características histológicas, a EDM pode ser dividida em formas benignas, indefinidas e malignas, estas podendo ser subdivididas em carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo conforme o grau de invasão da lâmina basal. Em até 60% dos casos, observam-se formas invasivas de doença; são frequentes as metástases linfonodais ao diagnóstico. As lesões do ducto pancreático principal possuem maior risco de malignização em relação às dos ductos secundários.

A TC de abdome demonstra dilatação do ducto pancreático principal, com ou sem uma massa cística associada. A pancreatocolangiografia evidencia uma papila duodenal de volume aumentado e com drenagem espontânea de mucina (Figura 3). Outros achados incluem dilatação do ducto pancreático principal e falhas de enchimento, seja pela mucina seja pelo próprio tumor. As lesões de ductos secundários podem apresentar comunicações com as cavidades císticas do tumor.

Em razão do alto risco de malignização e dos sintomas obstrutivos, a EDM é tratada por ressecção pancreática. A duodenopancreatectomia é o tratamento de escolha para as lesões situadas na cabeça do pâncreas. A pancreatectomia distal pode ser realizada para os tumores do corpo ou da cauda do pâncreas. A biópsia por congelação durante a cirurgia pode sugerir a necessidade de se ampliar as margens da ressecção.

O prognóstico dos pacientes com lesões precoces e ressecção completa é excelente, com sobrevida superior a 70% em 5 anos. Fatores de risco para um pior prognóstico incluem sinais de obstrução de vias biliares extra-hepáticas, doença localmente invasiva, metástases linfonodais e invasão vascular. A recorrência em pacientes com tumores localizados submetidos a ressecções completas é rara, mas pode ocorrer em 12 a 65% dos pacientes com tumores invasivos, sugerindo a necessidade de vigilância periódica.

Figura 3. Pancreatocolangiografia retrógrada endoscópica (PCRE) em paciente portador de neoplasia intraductal produtora de mucina.

Outras neoplasias císticas

O tumor cístico papilar é um tumor raro, que prevalece em mulheres negras jovens. Geralmente manifesta-se como uma massa abdominal volumosa, assintomática, mas eventualmente pode se romper espontaneamente ou após algum trauma, gerando um quadro mais agudo. Os exames de imagem permitem a identificação de um tumor sólido e cístico, hipovascular e bem encapsulado, situado preferencialmente no corpo ou na cauda do pâncreas. Embora as características biológicas sugiram benignidade, formas malignas podem ocorrer após longa e silenciosa evolução. O tratamento preferencial é a ressecção radical.

Os adenocarcinomas e os tumores endócrinos do pâncreas são sólidos, mas raramente podem desenvolver degeneração cística. Hemangiomas, linfangiomas e hemangioendoteliomas também podem apresentar-se sob a forma de lesões císticas.

Tumores endócrinos do pâncreas

Os tumores endócrinos pancreáticos (TEP) são neoplasias originárias das células das ilhotas de Langerhans e produzem substâncias biologicamente ativas, na maioria resultando em síndromes clínicas específicas. Trata-se de um grupo raro de doenças, com incidência de 1 a 4 casos por milhão de pessoas os insulinomas e os gastrinomas são os mais comumente observados (Tabela 2)[44]. Podem ser classificados em tumores funcionantes e não funcionantes, de acordo com a presença de manifestações clínicas secundárias à produção hormonal excessiva.

Os TEP possuem histologia semelhante, consistindo em células arredondadas, com núcleos uniformes, e raras figuras mitóticas. O grau de malignidade é definido pelas metástases, pelo grau de invasão vascular e pela quantidade de figuras de mitose observadas. Os hormônios produzidos por essas neoplasias podem ser detectados *in loco* por meio da imuno-histoquímica, mas esse método tem suas limitações, pois os tumores endócrinos são capazes de produzir diversos hormônios, embora habitualmente somente um deles seja responsável pelas manifestações clínicas. As cromograninas, glicoproteínas áci-

Tabela 2. Tumores endócrinos pancreáticos

Tumor	Incidência (casos novos/ano/milhão de habitantes)	Sintomas	Frequência de NEM-I	Porcentagem de malignidade
Insulinoma	1-2	Hipoglicemia	4%	5-16%
Gastrinoma	0,5-1,5	Dor abdominal, diarreia, úlceras gástricas e duodenais	20-25%	60-90%
VIPoma	0,05-0,2	Diarreia, fogachos	9%	> 60%
Glucanoma	0,01-0,1	Eritema necrolítico migratório, perda ponderal, diarreia, demência	13-17%	50-80%

das encontradas na maioria dos tecidos endócrinos e neurais, são produzidas na maioria dos casos, e níveis elevados podem sugerir um risco maior de malignidade, embora isso seja controverso.

Todos os TEP podem se associar à síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM-I)[45], uma rara síndrome hereditária caracterizada pela predisposição à ocorrência de tumores de paratireroides, hipófise anterior e ilhotas pancreáticas. O hiperparatireoidismo é o componente mais comum da síndrome. O gastrinoma é o tipo de TEP mais observado nesse grupo de pacientes, embora também possam ser encontrados os insulinomas e os tumores endócrinos não funcionantes. Os adenomas hipofisários são característicos, principalmente os prolactinomas, embora sejam o componente mais frequente da síndrome. Outras síndromes hereditárias associadas à maior ocorrência dos tumores endócrinos são a doença de von-Hippel-Landau, a doença de von Recklinghausen e a esclerose tuberosa.

Insulinoma

Os insulinomas são tumores produtores de insulina, provocando hipoglicemia, principalmente nos períodos de jejum prolongado e durante o exercício. Seus principais sintomas são neurológicos e secundários à ativação simpática. Os sintomas neuroglicopênicos surgem pelo fato de a glicose ser o principal combustível energético dos neurônios e caracterizam-se por alterações do nível de consciência, transtornos comportamentais e alterações visuais. Os sintomas simpáticos incluem palpitações, sudorese fria e tremores de extremidades.

Prevalecem em mulheres de 40 a 50 anos e localizam-se no pâncreas ou aderidos na quase totalidade dos casos (98,2%). A localização não é previsível, distribuindo-se igualmente entre cabeça, corpo e cauda do pâncreas. São pequenos ao diagnóstico, com a maioria dos tumores possuindo entre 0,5 e 5 cm de diâmetro.

O diagnóstico pode ser estabelecido pela hipoglicemia associada a níveis inapropriadamente elevados de insulina plasmática, o que pode se dar em um episódio espontâneo ou ser induzido pelo jejum prolongado. Geralmente recomenda-se 72 horas de jejum, porém acredita-se que 48 horas sejam suficientes. Também se encontram elevados os níveis séricos de pró-insulina e peptídeo C, o que favorece a ideia de hipersecreção de insulina pelas células tumorais.

A localização dos insulinomas pode ser difícil com os exames de imagem, sendo o tamanho do tumor o principal fator determinante. De modo geral, utilizam-se a TC *multislice*, a RM, a ecoendoscopia e a cintilografia com octreotida radiomarcado, mas a escolha da sequência de exames depende da disponibilidade dos métodos e da experiência local. Quando o tumor não for localizado de maneira não invasiva, pode ser tentada uma laparotomia exploradora com palpação cuidadosa do pâncreas e US intraoperatória. Os testes provocativos com infusão de cálcio e coleta seriada de sangue na veia hepática podem ser utilizados quando os tumores não forem encontrados das outras formas, o que é infrequente, uma vez que em 98% das vezes os tumores são reconhecidos no período pré-operatório ou durante a cirurgia, com a combinação da palpação e US intraoperatório.

O tratamento do insulinoma deve almejar a correção dos sintomas hipoglicêmicos e a remoção do tumor. Os primeiros podem ser controlados com combinações variáveis de dieta e medicação. Pequenas refeições em intervalos curtos geralmente são suficientes, sobretudo quando são evitados os carboidratos, pelo poder de estimular a produção de insulina. Uma série de drogas induz à hiperglicemia, destacando-se diazóxido, verapamil, propranolol e os glicocorticoides, porém a droga de escolha para o tratamento dessa manifestação é o octreotida, um análogo da somatostatina de meia-vida prolongada.

O tratamento cirúrgico deve ser tentado sempre que não houver doença metastática. Os procedimentos cirúrgicos mais utilizados são a enucleação e as pancreatectomias parciais. A cirurgia radical é considerada curativa na maior parte dos casos e o prognóstico é bom na ausência de doença metastática[46,47].

Gastrinoma

O gastrinoma é responsável pela síndrome de Zollinger-Ellison, provocada pela secreção ectópica de gastrina, resultando em hipercloridria. Incide mais comumente em homens em torno de 40 anos, e é frequente o atraso no diagnóstico. O tumor localiza-se no duodeno e no pâncreas na maior parte dos casos, mas em 60 a 90% dos casos encontra-se no trígono do gastrinoma, um espaço virtual delimitado posteriormente pela junção do ducto cístico com o ducto biliar comum, inferiormente pela junção das segunda e terceira porções do duodeno e medialmente pelo colo do pâncreas.

Os gastrinomas possuem dois comportamentos biológicos distintos. Em um quarto dos pacientes, a lesão é agressiva e de crescimento rápido, implicando baixa sobrevida em longo prazo. Por outro lado, nos três quartos restantes, a doença comporta-se de forma benigna, com ou sem crescimento importante ou metástases, resultando em altas taxas de sobrevida. Embora a maioria dos pacientes possua doença localizada ao diagnóstico, o gastrinoma deve ser considerado potencialmente maligno para fim de conduta terapêutica.

As principais manifestações são dor epigástrica secundária a úlceras pépticas, doença do refluxo refratária e diarreia[48]. Nos dias de hoje, são incomuns as complicações da doença ulcerosa péptica em razão da ampla disponibilidade de drogas antissecretoras. As úlceras e o refluxo resultam da hipersecreção ácida pelo estômago, enquanto a diarreia é considerada multifatorial, contribuindo para a gênese a lesão direta da mucosa intestinal pelo suco gástrico, inativação precoce da lipase e a precipitação de sais biliares pelo pH inadequado. A gastrina também parece estimular a secreção de água e a absorção de sódio pelos enterócitos, o que adiciona um componente secretor à diar-

reia. A presença de pregas gástricas proeminentes à endoscopia digestiva alta é fortemente sugestiva do diagnóstico e surge pela hipertrofia das glândulas fúndicas. Ulcerações múltiplas, principalmente quando afetam as segunda e terceira porções do duodeno, podem aparecer em um número menor de pacientes.

Pode ser um componente da NEM-I ou ser episódico. Alguns dados sugerem o diagnóstico de NEM-I: história de nefrolitíase, idade mais baixa e história familiar de outras endocrinopatias.

O diagnóstico do gastrinoma pode ser feito com a dosagem sérica de gastrina. Uma dosagem sérica superior a 1.000 pg/mL com de pH gástrico < 5 permite o diagnóstico de certeza. A quantificação do pH gástrico é importante para excluir a acloridria como causa de hipergastrinemia. Falsos-positivos da gastrina sérica podem ocorrer em situações como uso de drogas antissecretoras, insuficiência renal crônica, ressecções intestinais extensas e síndrome do antro retido. Nestas situações, o teste da secretina pode contribuir para o diagnóstico. A secretina estimula a produção de gastrina pelas células do gastrinoma por motivos pouco conhecidos, de modo que uma elevação dramática da gastrinemia após a infusão é característica do gastrinoma. Esse método diagnóstico encontra-se limitado pela baixa disponibilidade da secretina.

A localização dos tumores depende da combinação de vários métodos. A cintilografia com octreotida radiomarcada baseia-se no princípio de que os tumores endócrinos são ricos em receptores de somatostatina. É um exame específico e sensível, sobretudo para o diagnóstico de metástases hepáticas e ósseas. A ecoendoscopia é particularmente importante nos tumores pancreáticos pequenos e permite a obtenção de material para análise histopatológica. Com a combinação dessas técnicas serão encontrados mais de 90% das lesões, porém, quando a dúvida persistir, podem ser utilizados TC, RM e angiografia. Ocasionalmente, o tumor só é localizado durante uma cirurgia pela palpação direta, transiluminação duodenal ou US intraoperatória.

O tratamento do gastrinoma visa ao controle imediato dos sintomas resultantes da hipersecreção gástrica e a ressecção da lesão. Os inibidores de bombas de prótons são as drogas de escolha, prescritos em doses elevadas, iniciando-se com a dose de 60 mg/dia de omeprazol. Os bloqueadores H2 podem ser utilizados com eficácia semelhante, porém a necessidade de doses mais elevadas pode resultar em efeitos adversos importantes. A correção do hiperparatireoidismo nos pacientes com NEM-I também reduz a produção ácida, uma vez que o cálcio sérico estimula a produção de gastrina quando em níveis muito elevados.

De maneira geral, sobretudo pela potencial malignidade da doença, recomenda-se que os gastrinomas esporádicos sejam ressecados, exceto se houver extenso comprometimento metastático de outros órgãos, como do fígado. Nos gastrinomas associados à síndrome NEM-I, há controvérsia quanto ao papel da ressecção cirúrgica, uma vez que não se sabe o impacto na sobrevida desses pacientes. Por outro lado, as lesões com mais de 3 cm devem ser ressecadas, uma vez que há maior risco de um comportamento agressivo para as lesões maiores[49].

Glucagonomas

Os glucagonomas são tumores endócrinos produtores de glucagon e se caracterizam por uma síndrome que inclui alterações cutâneas prototípicas, hiperglicemia e anemia. O pico de incidência se dá entre 40 e 70 anos, com distribuição homogênea entre os sexos. Em geral, são tumores únicos, grandes, com tamanhos variando de 5 a 10 cm, na maioria dos casos, embora eventualmente possam ser observadas grandes lesões. A maioria situa-se na cauda do pâncreas. A maioria das lesões é maligna, o que se comprova pela presença de metástases à ocasião do diagnóstico em até 80% dos pacientes. Os locais mais comuns para o comprometimento secundário são fígado, linfonodos regionais, ossos e mesentério.

A principal manifestação clínica da doença é o eritema necrolítico migratório, presente em 64 a 90% dos pacientes. Caracteristicamente, as lesões cutâneas surgem como áreas eritematosas em regiões intertriginosas, periorais e períneo. Sequencialmente, tornam-se ligeiramente elevadas, com formação de bolhas e, posteriormente, crostas. O centro da lesão tende a cicatrizar-se, ao passo que a periferia eritematosa pode continuar a aumentar. A cicatrização está associada ao desenvolvimento de hiperpigmentação. É frequente a observação de lesões em diversos estágios de evolução. Esta manifestação, embora típica, não é patognomônica, uma vez que pode surgir em outras doenças, como hepatopatias crônicas, doença celíaca, síndromes de má absorção e hepatite C crônica[50].

Intolerância à glicose ou diabete melito declarado são encontrados na maioria dos pacientes, uma vez que o glucagon estimula a glicogenólise hepática e a gliconeogênese. Perda ponderal involuntária também pode ocorrer, em decorrência dos efeitos catabólicos da hiperglucagonemia, mas há também um componente de caquexia neoplásica associado. A hipoaminoacidemia está associada à hiperglucagonemia, pois altera o metabolismo dos aminoácidos por aumentar a produção de ureia. Também podem estar presentes fenômenos tromboembólicos, anemia, sintomas psiquiátricos, dor abdominal e diarreia. Podem associar-se a outros componentes da síndrome de NEM-I, embora seja muito raro.

Uma vez considerado o diagnóstico, pode ser confirmado pela demonstração da hiperglucagonemia, geralmente com níveis superiores a 500 pg/mL. Condições como doença renal crônica, pancreatite aguda, hipercortisolismo, acromegalia, doença celíaca e hepatopatias podem provocar aumentos dos níveis séricos de glucagon, mas raramente esses níveis atingem os já citados. A observação da hiperglucagonemia em um contexto clínico apropriado permite o diagnóstico. A localização do tumor depende de exames de imagem como a TC *multislice*,

RM, ecoendoscopia e cintilografia com somatostatina marcada. Como as lesões são geralmente maiores do que as dos demais TEP, é possível a obtenção de material para análise histológica, seja pela ecoendoscopia, seja por biópsias guiadas por TC[51].

A ressecção cirúrgica deve ser considerada para todos os pacientes em virtude da malignidade potencial do tumor. Adicionalmente, são fundamentais a correção do estado nutricional, o controle da hiperglicemia e a prevenção dos fenômenos tromboembólicos. A octreotida é útil para o controle dos sintomas em pacientes com glucagonomas.

VIPomas

Os VIPomas são tumores endócrinos raros capazes de produzir o peptídeo vasoativo intestinal (VIP), causando diarreia secretora grave e distúrbios hidroeletrolíticos importantes. A síndrome clínica provocada por esse tumor é conhecida por síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático ou WDHA (do inglês *watery diarrhea, hypokalemic, and achlorhydria* ou diarreia aquosa, hipocalemia e acloridria). Os sintomas se justificam pelo fato de o VIP se ligar com alta afinidade a receptores nos enterócitos, ativando a adenil ciclase e a produção de AMP cíclico, que provocam a secreção entérica de água e eletrólitos.

A maioria dos pacientes possui entre 30 e 50 anos e há incidência discretamente superior em mulheres. Os tumores são solitários, com tamanhos superiores a 3 cm e preferencialmente localizados no pâncreas, sobretudo na cauda, embora haja relatos de VIPomas extrapancreáticos, situados no intestino delgado, brônquios, retroperitônio, fígado, esôfago e intestino delgado. A ocorrência de metástases à época do diagnóstico é comum.

O sintoma cardinal da síndrome é a diarreia intensa, presente em praticamente todos os pacientes. Trata-se de uma diarreia secretora com grandes perdas de água, que sempre são superiores a 1 litro/dia, mas comumente superiores a 3 litros/dia. As fezes têm coloração de chá claro, são inodoras e seu peso seco é inferior a 700 g/dia. Estão presentes características próprias das diarreias secretoras, como ausência de melhora com o jejum e alta concentração de sódio. A diarreia pode ser intermitente ou episódica em até a metade dos pacientes. Podem estar presentes sintomas secundários à desidratação e à hipopotassemia, como letargia, náuseas, vômitos, fraqueza muscular e câimbras. Os principais achados laboratoriais são hipocalemia, hipercalcemia, hipocloridria e hiperglicemia. A hipocalemia geralmente é grave, atingindo facilmente níveis inferiores a 2,5 mEq/L.

O diagnóstico do VIPoma depende da demonstração de uma diarreia osmótica na presença de altos níveis séricos de VIP. A característica secretora da diarreia é sugerida pela ausência de melhora com o jejum, grande volume de água (> 3 litros/dia), baixo peso seco (< 700 g/dia), alta concentração de sódio e baixo *gap* osmolar fecal. Outras causas de diarreia secretora devem ser excluídas, como os gastrinomas, infecções por *Escherichia coli* enterotoxigênica e *Vibrio cholerae*, colite colágena, colite linfocítica, ressecções ileais, má absorção de sais biliares, síndrome carcinoide e abuso crônico de laxativos. Níveis séricos de VIP superiores a 75 pg/mL na presença de uma diarreia secretora que não pode ser explicada por outras causas permite o diagnóstico do VIPoma. Recomenda-se mais de uma dosagem desse hormônio para confirmação do diagnóstico. Os níveis séricos de VIP não devem ser usados como parâmetro único para o diagnóstico, pois podem encontrar-se elevados em outras situações, como jejum prolongado, doenças inflamatórias intestinais, síndrome do intestino curto, enterite actínica e doença renal crônica.

O tumor pode ser localizado com as técnicas habitualmente utilizadas para a localização dos demais tumores endócrinos pancreáticos.

Em um primeiro momento, o tratamento deve visar à correção dos distúrbios hidroeletrolíticos. Podem ser necessários grandes volumes de água e potássio. Atualmente, os análogos de somatostatina, sobretudo octreotida, são utilizados para reduzir a secreção de VIP, logo, a diarreia e as complicações. De modo geral, é uma droga bem tolerada, mas pode provocar efeitos adversos como náuseas, dor abdominal, flatulência, má absorção, intolerância à glicose e litíase biliar assintomática. Após a correção desses distúrbios, os pacientes deverão ser tratados de acordo com o estadiamento. Portadores de doença localizada devem ser submetidos a ressecções curativas. Aqueles com doença metastática devem ser considerados para cirurgia citorredutora, quimioterapia e outras formas de tratamento[52].

Somatostatinomas

Os somatostatinomas são tumores neuroendócrinos produtores de somatostatina situados na cabeça do pâncreas. Geralmente são solitários e com tamanhos variando de 1,5 a 10 cm. Os indivíduos afetados possuem 40 a 60 anos e as principais manifestações clínicas incluem dor abdominal, icterícia, diabete melito, litíase biliar, má absorção e perda ponderal. O tratamento envolve a correção dos distúrbios nutricionais e hidroeletrolíticos, o que pode ser auxiliado com o uso de octreotida, pois esse hormônio pode reduzir a produção de somatostatina pelas células tumorais. A cirurgia radical deve ser considerada para todos os pacientes com doença localizada, enquanto quimioterapia, quimioembolização e outras modalidades de tratamento devem ser consideradas para os portadores de doença metastática.

Referências bibliográficas

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. Cancer J Clin. 2014;64(1):9.
3. Mortality tables. CDC, National Center for Health Statistics; 2000. Disponível em www.cdc.gov.nehs. Acessado em: 13 mar. 2015.
4. Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, et al. Occurrence trends and environmental etiology of pancreatic cancer. Scand J Work Environ Health. 1998;24:165-74.

5. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Cosortium (Panc4). Ann Oncol. 2012;23:1880-8. [Erratum, Ann Oncol. 2012;23:2773.]
6. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. Med Clin North Am. 2000;84:565-73.
7. Duell EJ, Holly EA, Bracci PM, Liu M, Wiencke JK, Kelsey KT. A population-based, case-control study of polymorphisms in carcinogen-metabolizing genes, smoking, and pancreatic adenocarcinoma risk. J Natl Cancer Inst. 2002;94:297-306.
8. Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH, Henderson BE, Kolonel LN. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1458-65.
9. Porta M, Malats N, Guarner L, Carrato A, Rifà J, Salas A, et al. Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. J Epidemiol Community Health. 1999;53:702-9.
10. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. Gastroenterology. 2008;134:981-7.
11. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Timmons LJ, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. Gastroenterology. 2008;34:5-101.
12. Bao Y, Giovannucci EL, Kraft P, Stampfer MJ, Ogino S, Ma J, et al. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts. J Natl Cancer Inst. 2013;105(2):95.
13. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. N Eng J Med. 1993;328:1433-7.
14. Kubrusly MS, Cunha JEM, Bacchella T, Abdo EE, Jukemura J, Penteado S, et al. Detection of K-ras point mutation at codon 12 in pancreatic diseases: a study in a Brazilian casuistic. JOP. J Pancreas. 2002;3:144-151.
15. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. Cancer Res. 2004;64:2634-8.
16. Feig C, Gopinathan A, Neesse A, Chan DS, Cook N, Tuveson DA. The pancreas cancer microenvironment. Clin Cancer Res. 2012;18:4266-76.
17. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pâncreas contain mutant c-K-ras genes. Cell. 1998;53:549-54.
18. van Heek NT, Meeker AK, Kern SE, Yeo CJ, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. Am J Pathol. 2002;161:1541-7.
19. Hong SM, Heaphy CM, Shi C, Eo SH, Cho H, Meeker AK, et al. Telomeres are shortened in acinar-to-ductal metaplasia lesions associated with pancreatic intraepithelial neoplasia but not in isolated acinar-to-ductal metaplasias. Mod Pathol. 2011;24(2):256-66.
20. Hustinx SR, Leoni LM, Yeo CJ, Brown PN, Goggins M, Kern SE, et al. Concordant loss of MTAP and p16/CDKN2A expression in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence of homozygous deletion in a noninvasive precursor lesion. Mod Pathol. 2005;18:959-63.
21. Rozenblum E, Schutte M, Goggins M, Hahn SA, Panzer S, Zahurak M, et al. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. Cancer Res. 1997;57:1731-4.
22. Zilikis N, Dervenis C. Psychosomatic aspects of pancreatic cancer. Pancreatology. 2003;3:273-5.
23. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Biomarkers for pancreatic cancer: promising new markers and options beyond CA 19-9. Tumour Biol. 2013;34(6):3279-92.
24. Barton CM, Staddon SL, Hughes CM, Hall PA, O'Sullivan C, Klöppel G, et al. Abnormalities of the p53 tumor supressor gene in human pancreatic cancer. Br J Cancer. 1991;64:1076-82.
25. Maringhini A, Ciambra M, Raimondo M, Baccelliere P, Grasso R, Dardanoni G, et al. Clinical presentation and ultrasonography in the diagnosis of pancreatic cancer. Pancreas. 1993;8:146-50.
26. Valls C, Andía E, Sanchez A, Fabregat J, Pozuelo O, Quintero JC, et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma: assessment of resectability before surgery. Am J Roentgenol. 2002;178(4):821-6.
27. Bronstein YL, Loyer EM, Kaur H, Choi H, David C, DuBrow RA, et al. Detection of small pancreatic tumors with multiphasic helical CT. Am J Roentgenol. 2004;182(3):619-23.
28. Wiersema MJ, Norton ID, Clain JE. Role of EUS in the evaluation of pancreatic adenocarcinoma (editorial). Gastrointest Endosc. 2000;52:578-82.
29. Raut CP, Grau AM, Staerkel GA, Kaw M, Tamm EP, Wolff RA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2003;7:118-26.
30. Tamm E, Charnsangavej C. Pancreatic cancer: current concepts in imaging for diagnosis and staging. Cancer J. 2001;7:298-311.
31. Thomson BN, Parks RW, Redhead DN, Welsh FK, Madhavan KK, Wigmore SJ, Garden OJ. Refining the role of laparoscopy and laparoscopic ultrasound in the staging of presumed pancreatic head and ampullary tumours. Br J Cancer. 2006;94:213-7.
32. Konstantinidis IT, Warshaw AL, Allen JN, Blaszkowsky LS, Castillo CF, Deshpande V, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a "true" R0 resection? Ann Surg. 2013;257:731-6.
33. Seiler CA, Wagner M, Sadowski C, Kulli C, Büchler MW. Randomized prospective trial of pylorus-preserving vs. classic duodenopancreatectomy (Whipple procedure): initial clinical results. J Gastrointest Surg. 2000;4:443-52.
34. Moss AC, Morris E, Mac Mathuna P. Palliative biliary stents for obstructing pancreatic carcinoma. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD004200.
35. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Huang JJ, Pitt HA, Yeo CJ. Surgical palliation of unresectable periampullary adenocarcinoma in the 1990s. J Am Coll Surg. 1999;188:658-66.
36. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, Sohn TA, Sauter PK, Coleman J, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. Ann Surg. 1999;230:322-8.
37. de Leon-Casasola OA. Critical evaluation of chemical neurolysis of the sympathetic axis for cancer pain. Cancer Control. 2000;7:142-8.
38. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15:2403-13.
39. Gillen S, Schuster T, Meyer zum Büschenfelde C, Friess H, Kleeff J. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. PLoS Med. 2010;7:e1000267.
40. Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic tumors of the pancreas. Surg Clin North Am. 1995;75:1001-16.
41. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. Arch Surg. 2003;138:427-34.
42. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, Davila RE, Egan J, Hirota WK, et al.; American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: The role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. Gastrointest Endosc. 2005;61:363-70.
43. Dani R. Cistos do pâncreas. In: Federação Brasileira de Gastroenterologia. Condutas em Gastroenterologia. São Paulo: Revinter; 2004. p.636-46.
44. Jensen RT, Norton JA. Endocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. São Paulo: Saunders; 2006. p.625-66.
45. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of MEN type 1 an type 2. J Clin Endocrinol Metabol. 2001:86(12);5658-71.
46. Machado MC, da Cunha LE, Jukemura J, Bacchella T, Penteado S, Abdo EE, et al. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. A 22-year experience. Hepatogastroenterology. 2001:48(39);854-8.
47. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc. 1991;66:711-9.
48. Roy PK, Venzon DJ, Shojamenesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, et al. Zollinger-Ellison Syndrome. Clinical presentation in 261 patients. Medicine (Baltimore). 2000;79(6):379-411.
49. Ellison EC, Sparks J, Verducci JS, Johnson JA, Muscarella P, Bloomston M, Melvin WS. 50-year appraisal of gastrinoma: recommendations for staging and treatment. J Am Coll Surg. 2006;202:887-905.
50. van Beek AP, de Haas ER, van Vloten WA, Lips CJ, Roijers JF, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. Eur J Endocrinol. 2004;151(5):531-7.
51. Zhang M, Xu X, Shen Y, Hu ZH, Wu LM, Zheng SS. Clinical experience in diagnosis and treatment of glucagonoma syndrome. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2004;3(3):473-5.
52. Stephen AE, Hodin RA. Neuroendocrine tumors of the pancreas excluding gastrinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2006;15(3):497-510.
53. Sheiman JM. Cystic lesions of the pancreas. Gastroenterology. 2005;128:463-9.

34 Tumores Hepáticos e de Vias Biliares

Denise Cerqueira Paranaguá Vezozzo
Luciana Oba Onishi Kikuchi
Guilherme Marques Andrade
Flair José Carrilho

SUMÁRIO

Figura 1. Frequência de nódulos hepáticos nos exames de ultrassonografia de abdome realizados na Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP. Ultrassonografias: 1.264 exames consecutivos.

Introdução

Nos últimos anos, com o aprimoramento da ultrassonografia (US) e de outros métodos de imagem, as lesões hepáticas focais tornaram-se achados comuns na prática clínica diária. Na Disciplina de Gastroenterologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), nódulos hepáticos são encontrados em, aproximadamente, 10% dos pacientes avaliados. A caracterização dessas lesões pode ser vista na Figura 1. Entre os tumores hepáticos benignos, a maioria apresenta um curso indolente, mas alguns podem estar associados a sérias complicações. Os tumores malignos hepáticos e de vias biliares, por sua vez, estão associados a um prognóstico ruim, principalmente quando diagnosticados em estágio avançado. Portanto, o conhecimento das características clínicas, radiológicas e patológicas de cada tumor é importante para o diagnóstico acurado e para o tratamento apropriado.

Um simples método de imagem como a US de abdome pode classificar os nódulos hepáticos em únicos ou múltiplos, sólidos ou císticos. Entretanto, habitualmente, um único exame de imagem não é suficiente para o diagnóstico definitivo, e outros estudos podem ser necessários. Em pacientes sem história de hepatopatia ou neoplasia, o achado incidental é geralmente benigno, como cistos, hemangiomas e hiperplasia nodular focal. Por outro lado, a presença de um nódulo hepático em pacientes com hepatopatia crônica exige que o diagnóstico de carcinoma hepatocelular seja excluído.

Tumores malignos

Carcinoma hepatocelular

Epidemiologia

O carcinoma hepatocelular (CHC) é, atualmente, a quinta causa de morte por tumor sólido, e o responsável por cerca de 500 mil mortes a cada ano[1]. A incidência do CHC varia consideravelmente, de acordo com a região geográfica, provavelmente por causa das diferenças nos principais fatores etiológicos. Enquanto a incidência do CHC é baixa entre caucasianos do norte da Europa, Estados Unidos e Austrália, é muito maior entre a população africana subsaariana e em asiáticos do extremo leste[2-4] (Figura 2).

Nos últimos anos, tem-se observado aumento nos casos de CHC, mesmo nos países onde a incidência era baixa[5]. Estudos norte-americanos publicados em 2004[6] demonstram que a incidência do CHC aumentou nos Estados Unidos nas últimas duas décadas, com destaque ainda maior entre os hispânicos[7]. O mecanismo exato que explica esse aumento não está esclarecido; entretanto, há fortes indícios de que esteja relacionado ao aumento na prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C (VHC)[8]. Na prática médica, observa-se variação no perfil epidemiológico dos pacientes com CHC, em dois períodos distintos (Figura 3). No último período (1994 a 1998), houve predomínio da cirrose hepática secundária ao VHC entre os pacientes que desenvolveram CHC.

Figura 3. Variação do perfil epidemiológico dos pacientes com CHC, em dois períodos de estudo, no HCFMUSP. Observa-se um nítido predomínio da infecção por VHC no último período. CH: cirrose hepática; VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; OH: álcool.

Etiologia

Cirrose hepática

A cirrose, independentemente da etiologia, pode predispor ao CHC; deve, portanto, ser considerada uma condição pré-maligna[9]. De fato, a maioria dos pacientes com CHC em todo o mundo apresenta cirrose hepática (CH) subjacente. Com exceção de algumas áreas em que a infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é endêmica e o papel de outros agentes oncogênicos (p. ex., aflatoxina) pode ser importante[10], é incomum encontrar CHC na ausência de cirrose.

Em geral, estudos longitudinais indicam que a cirrose, tanto relacionada ao VHC, quanto ao da hepatite B, representa o maior fator de risco para o CHC[11,12] (Figura 4). No Brasil, a maioria dos casos de CHC se desenvolve em fígados cirróticos[13]. A etiologia da CH está associada à infecção crônica pelo VHC em 70% dos casos[14]. Em um estudo feito pela Sociedade Brasileira de Hepatolo-

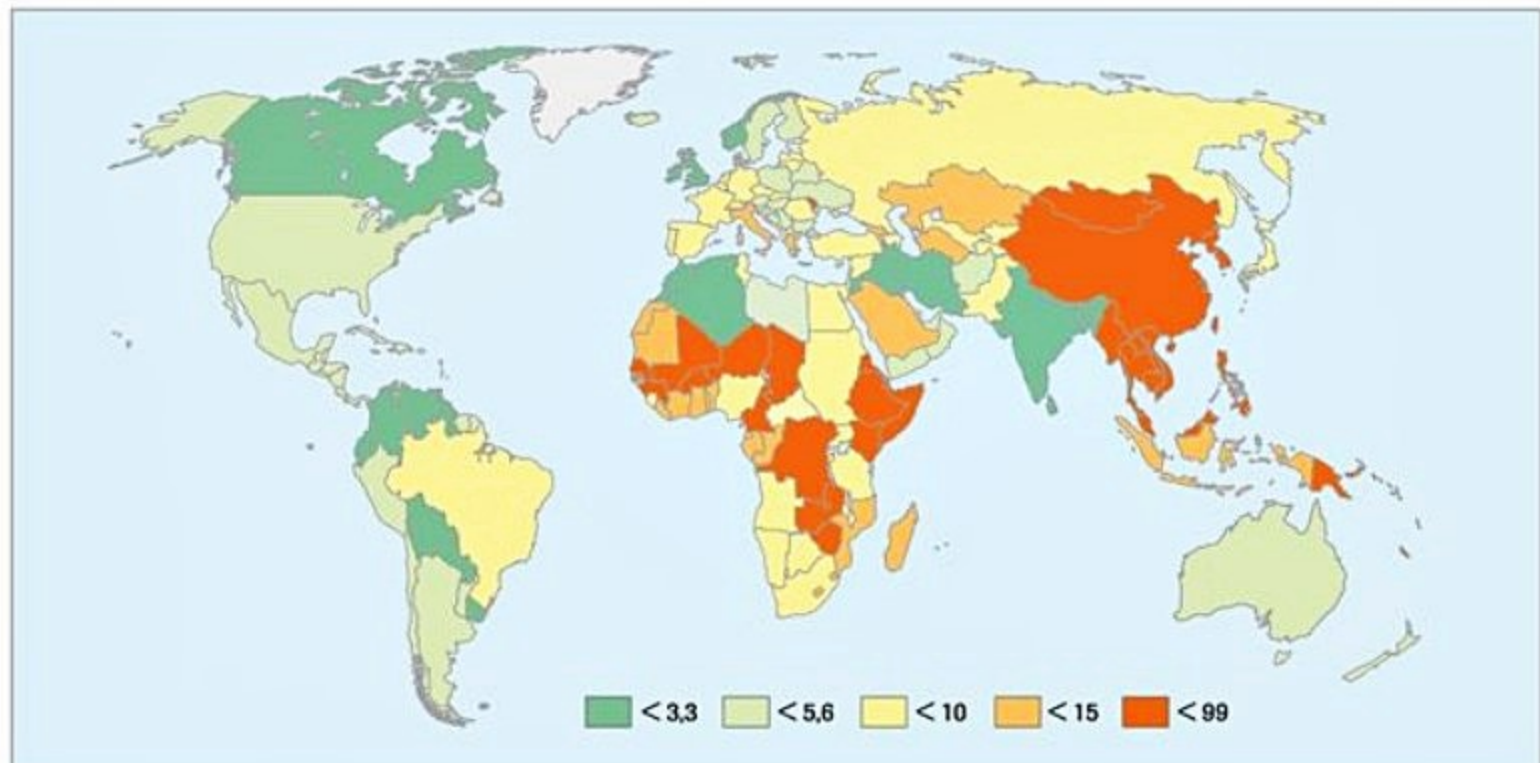



Figura 2. Incidência do carcinoma hepatocelular nas diferentes partes do mundo.
Adaptada de Bosch[4].

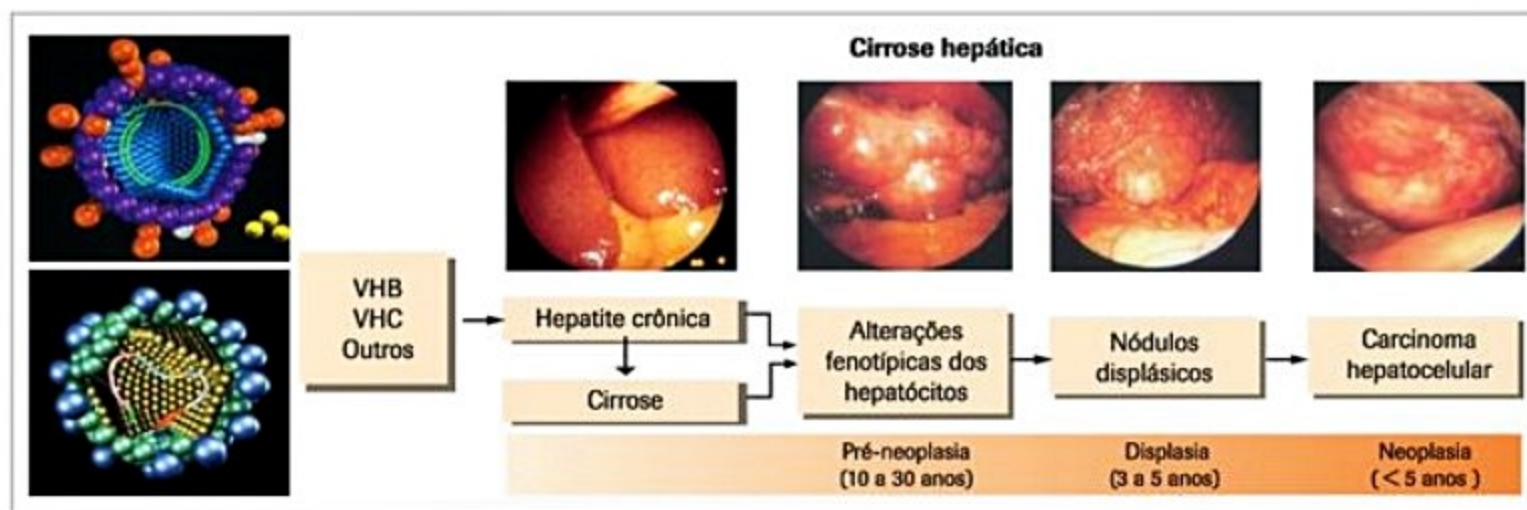



Figura 4. Esquema que ilustra a progressão da hepatite crônica para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.
Adaptada de Thorgeirsson e Grisham[27].

gia, em 1995, a cirrose hepática estava presente em 71% dos pacientes com CHC[15]. Uma enquete nacional publicada recentemente, envolvendo 29 centros transplantadores e o total de 1.308 hepatopatas crônicos, identificou o VHC como a principal etiologia dos pacientes com CHC[13].

Hepatite B

Vários estudos epidemiológicos e biológicos sugerem um papel importante da infecção pelo VHB na hepatocarcinogênese[16]. O mecanismo exato pelo qual pode causar CHC não está elucidado. O VHB não é um oncovírus, pois não tem nenhum oncogene no seu genoma. Entretanto, a integração do DNA viral ao genoma do hospedeiro relaciona-se à persistência da carga viral. Além disso, observou-se que uma grande proporção de CHC retém as sequências do VHB que codificam a proteína HBx. A proteína X parece ser importante para a replicação viral e a viabilidade celular[17].

No mundo todo, há um paralelo considerável entre o estado de portador do AgHBs e a taxa de incidência do CHC entre várias populações e grupos étnicos. Não existe área onde esta correlação não seja encontrada. A prevalência do VHB encontra-se elevada em áreas do mundo onde a incidência do CHC também é alta (África, Pacífico Sul e leste da Ásia) e o risco de CHC é bem maior nos portadores do AgHBs do que nos não portadores. De acordo com um estudo realizado em Taiwan, o risco estimado de CHC em portadores do AgHBs é cerca de 100 vezes maior do que nos não portadores[18]. Entre os pacientes com AgHBs positivo, o risco é maior na presença de cirrose hepática e replicação viral[19].

Outro dado importante que correlaciona o VHB com o CHC é de outro estudo também realizado em Taiwan, que analisou a incidência do CHC após a implantação da vacinação contra o VHB[20]. Observou-se diminuição significativa da prevalência do estado de portador para o AgHBs, associada à redução importante na incidência de CHC entre crianças de 6 a 14 anos, após o início da vacinação em massa.

Hepatite C

A partir de 1975, observou-se no Japão que a proporção relativa dos casos AgHBs entre todos os CHC começou a declinar lenta, mas significativamente, associada ao aumento das causas não relacionadas ao VHB. O declínio foi mantido, e a positividade dos casos AgHBs de mais de 40% entre os CHC antes de 1978 foi reduzida a 17% em 1990. Essa alteração foi consequente ao aumento da incidência do VHC. Quando o VHC foi descoberto e um sistema de anticorpo foi desenvolvido a partir de 1989, muitos países encontraram positividade para os casos de CHC sem etiologia definida[21].

No Japão, na Espanha e nos Estados Unidos, assim como em São Paulo, a maioria dos casos de CHC ocorre pelo VHC[7] (Figura 5). A infecção pelo VHC está associada ao CHC de uma maneira ainda não elucidada. Está estabelecido um período evolutivo aproximado de 30 anos desde a infecção aguda pelo VHC até o desenvolvimento da hepatite crônica, cirrose e, por fim, CHC. Talvez seja improvável que o VHC tenha um papel direto na tumorigênese hepática. O que se supõe é que o VHC leve à cirrose hepática, o que *per se* é um importante fator de risco para o tumor[22].

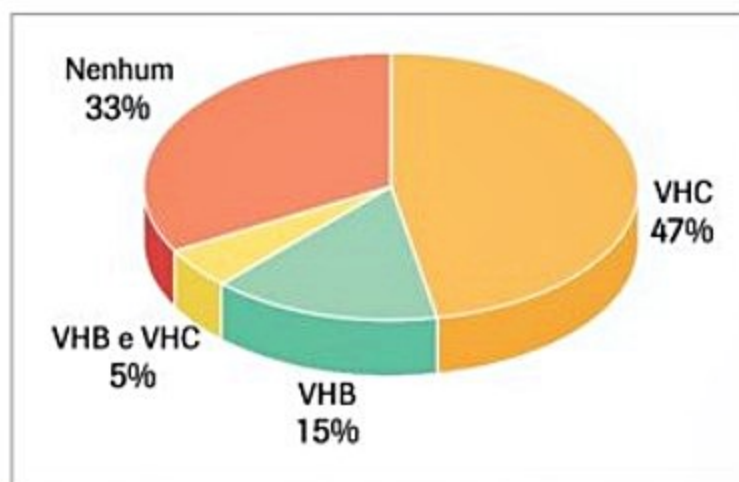



Figura 5. Etiologia do CHC nos EUA. Mais da metade dos pacientes com CHC apresenta sorologia positiva para hepatite.
VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C. Modificada de El-Serag[28].

Na Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia do HCFMUSP, a experiência inicial de 10 anos do programa de rastreamento periódico pelo menos uma vez ao ano, por US e alfafetoproteína em cerca de mil pacientes cirróticos, também demonstrou predomínio da etiologia pelo VHC em ambos os grupos com e sem CHC (Figura 6 e Tabela 1).

Álcool

O álcool não possui propriedades mutagênicas. Entretanto, a exposição crônica parece estar associada a risco aumentado de várias neoplasias malignas, como em orofaringe, faringe, laringe e esôfago. O efeito do álcool parece ser dose-dependente para o desenvolvimento da cirrose, estabelecendo, assim, a base para os casos de CHC (Figura 6)[9].

Aflatoxina

Em relação aos carcinógenos químicos, a aflatoxina B1 (AFB1) é o fator mais documentado e mais hepatocarcinogênico. A AFB1, uma micotoxina produzida pela espécie de fungo *Aspergillus* que cresce no milho e no amendoim armazenado em condições propícias de temperatura, calor e umidade, foi detectada como contaminante alimentar em muitas áreas africanas subsaarianas, como Moçambique e regiões do sudeste asiático, como Indonésia. Há uma correlação entre o grau de contaminação por aflatoxina e a incidência do CHC[23]. Nesses países, o clima e o modo como os alimentos são estocados favorecem a produção de aflatoxina pelos fungos nos alimentos armazenados. A curva de incidência mundial do CHC é paralela à taxa de contaminação dos alimentos[24].

Outros

Pacientes com hemocromatose hereditária (HH) que desenvolveram cirrose hepática estão sob risco aumentado de desenvolver CHC. O risco relativo nesse grupo é cerca de 20 vezes maior e a incidência de CHC é suficientemente alta para justificar o rastreamento desse grupo de pacientes[25].

A incidência do CHC em pacientes com cirrose biliar primária estágio 4 é a mesma de pacientes cirróticos pelo VHC. Para cirrose hepática secundária à deficiência de alfa-1-antitripsina ou hepatite autoimune, os estudos de coorte demonstram baixa incidência do CHC[25].

A exposição a hormônios esteroides exógenos pode aumentar o risco de adenoma e CHC[26].

Em um estudo americano, de coorte prospectivo de 16 anos, com mais de 900 mil pacientes, a taxa de mortalidade por CHC foi cinco vezes maior em indivíduos com índice de massa corpórea entre 35 e 40[27]. Além disso, em outro trabalho, demonstrou a obesidade ser fator independente de risco para o desenvolvimento do CHC, nos pacientes com hepatite C[28].

Outro fator de risco para o CHC, sugerido recentemente, é o *diabetes mellitus*. Essa enfermidade tem sido proposta como um fator de risco tanto para doença crônica do fígado quanto para o CHC, por causa do desenvolvimento da doença gordurosa hepática e da esteato-hepatite[29].

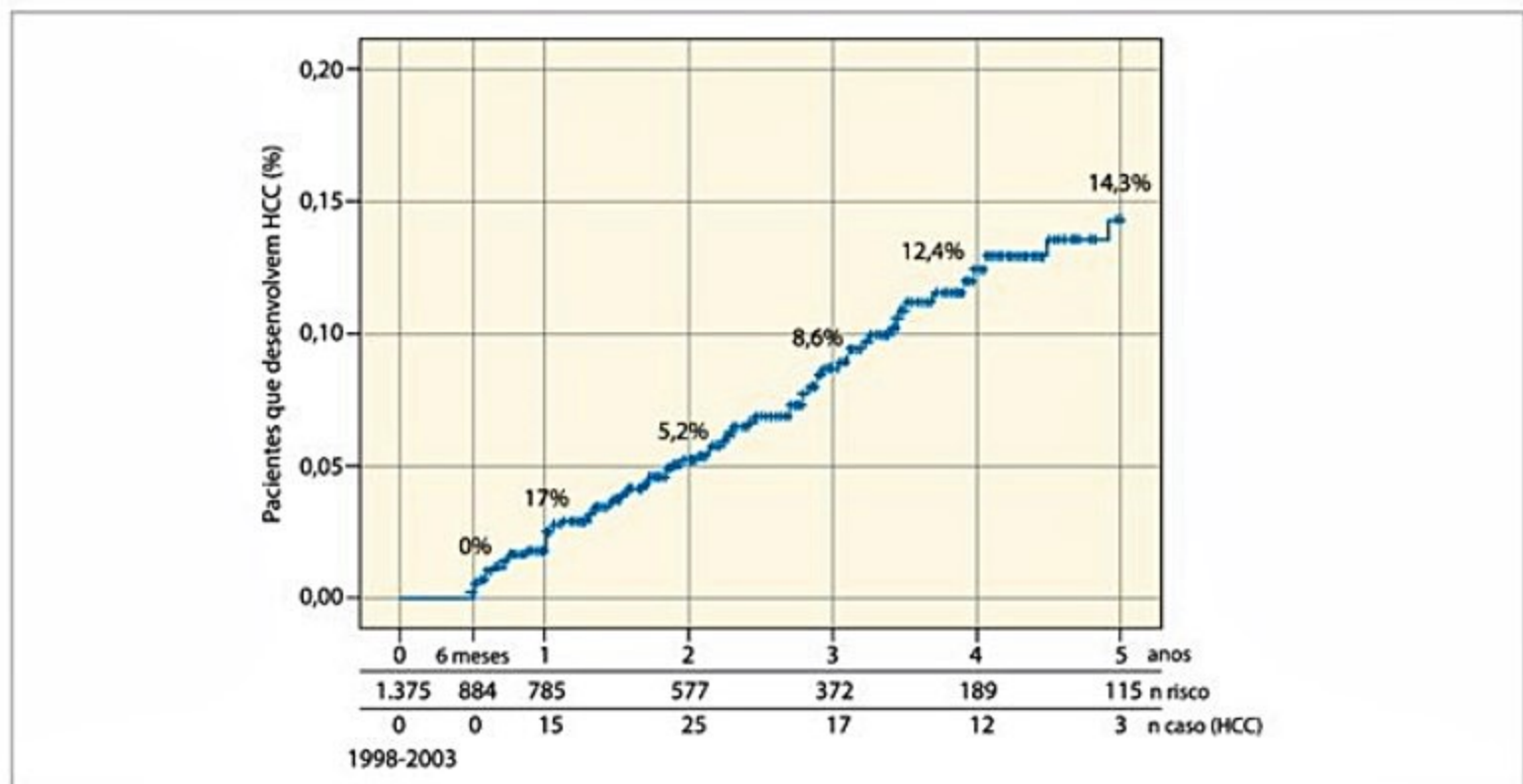



Figura 6. Taxas de incidência anual acumulativa de carcinoma hepatocelular em cinco anos de pacientes em vigilância; **(A)** tempo pré-teste + 1.375 pacientes cirróticos recrutados (1998-2003) no Departamento de Gastrenterologia da Universidade de São Paulo; **(B)** tempo zero = 884 pacientes cirróticos que foram selecionados após seis meses, livres de HCC, ascite ou icterícia. A taxa anual de incidência acumulada está "plotada" no gráfico. O tempo de seguimento foi de 1998 até 2008 e foi sempre calculado com o número de casos de HC no numerador dividido por número de pacientes sob risco no tempo, n-1.
Adaptada de Paranaguá-Vezozzo, et al., 2014[34].

O CHC é mais comum no sexo masculino, todavia, parece que a proporção masculino:feminino difere de acordo com o país e com a idade. Parece que essa proporção é maior nas áreas de maior prevalência, como África, China (Hong Kong). A maior suscetibilidade dos homens pode estar associada a fatores hormonais ou genéticos, ou maior exposição à carcinógenos ambientais[24].

A taxa de incidência idade-específica do câncer, geralmente, aumenta de acordo com a idade. Na maioria dos países, a idade pico dos casos de CHC está em torno dos 60 anos, mas em outros, em torno de 50 anos[2]. No VHB, o tempo de aquisição da infecção também parece ser importante fator de risco para desenvolver CHC[30].

A raça não tem um papel patogenético direto. Os estudos em imigrantes demonstram claramente que o risco para CHC para determinado grupo étnico depende em parte da exposição aos fatores ambientais, principalmente ao vírus da hepatite[30].

A associação entre tabaco e CHC é biologicamente plausível e mais recentemente a literatura vem relatando evidências epidemiológicas.

Aspectos clínicos

A incidência e a apresentação clínica do CHC variam de acordo com a região geográfica e os fatores de risco aos quais as populações estão expostas.

Por exemplo, nas populações altamente expostas ao VHB, em que grande parte da transmissão se dá por via vertical (periparto), o tumor pode se desenvolver em jovens e não cirróticos. Nesses casos, pode até se apresentar como lesão com efeito de massa intra-hepática e dor abdominal[2].

Antigamente, na década de 1980, a maioria dos CHC era diagnosticada em estágio suficientemente avançado para causar sintomas constitucionais e franca descompensação da cirrose. Atualmente, com a crescente aplicação dos programas de vigilância por US, o diagnóstico é alcançado em estágios mais precoces em pacientes assintomáticos[31,32]. No Japão, entre 30 a 60% dos CHC apresentam lesões pequenas e ou precoces[33]. Como já mencionado, esses pacientes não apresentam sintomas específicos do CHC. Na população de cirróticos em programa de vigilância do HCFMUSP calcula-se a incidência de 2,8% ao ano e taxa de 14,6% de CHC em 5 anos (ver Figura 6), e 80% dos tumores, em critério de Milão[34]. As características clínicas estão na Tabela 1.

Nos pacientes com CHC, o prognóstico não está associado somente às características do tumor (p. ex., número de nódulos, tamanho, invasão vascular e disseminação extra-hepática). A avaliação da função hepática e do estado geral do paciente é extremamente importante para definição da terapêutica e do prognóstico, considerando serem cirróticos. O escore de Okuda foi amplamente utilizado na década de 1990, por incluir tanto variáveis relacionadas ao tumor (tamanho), quanto à função hepática (albumina, bilirrubina e ascite)[2].

Posteriormente, com a detecção mais precoce das lesões outros sistemas de estadimento foram desenvolvidos e validados[35-37].

O sistema de Barcelona (BCLC) apresenta um diferencial importante em relação aos demais, pois além de estadiar o tumor e a extensão da cirrose dos pacientes também orienta a melhor decisão terapêutica (Figura 7). É importante ressaltar a avaliação da função hepática pela classificação de Child-Pugh-Turcotte e a presença de sintomas constitucionais mensurados pela escala *performance status* (PST) repercutem significativamente no prognóstico desses pacientes (Tabela 2).

Patologia

O esquema para avaliação de um paciente cirrótico com suspeita de CHC está representado na Figura 8, de acordo com o último *guideline* europeu[38]. A lesão focal

Tabela 1. Características clínico-epidemiológicas de 884 pacientes em 10 anos de coorte

Características clínicas		CH n = 812		CHC n = 72	
Sexo masculino (n, %)		475	58,5	41	56,9
Idade (anos)		55	(17-84)	57	(26-78)
Etnia (brasileiros/descendentes do leste asiático) (n, %)		43	5,3	11	15,3
MELD (intervalo)		10	(6-26)	11	(6-34)
Bilirrubina (mg/dL) (intervalo)		1	(0,1-24)	1,3	(0,3-16,7)
INR (intervalo)		1,2	(0,8-3,6)	1,3	(1-5,4)
Albumina (g/L) (intervalo)		4,0	(0,3-5,4)	3,6	(0,5-4,7)
Plaquetas ($\times 10^3/mm^3$) (intervalo)		126	(2,7-904)	94,5	(13-377)
AFP (ng/mL) (n, %)	≤ 20 ng/mL	705	86,7	50	69,4
	> 20 ng/mL	90	8,6	20	27,8
	sem dados	37	4,4	2	2,8
Etiologia (n, %)	Hepatite C	462	56,9	47	65,3
	Hepatite B	133	16,4	16	22,2
	Álcool	124	15,3	5	6,9
	NASH	26	3,2	1	1,4
	Outros	67	8,3	3	4,2

CH: cirróticos não CHC; MELD: modelo de doença hepática avançada (*score*); INR: taxa normalizada internacional; AFP: alfafetoproteína; NASH: esteato-hepatite não alcóolica. Adaptada de Paranaguá-Vezozzo, et al., 2014[34].

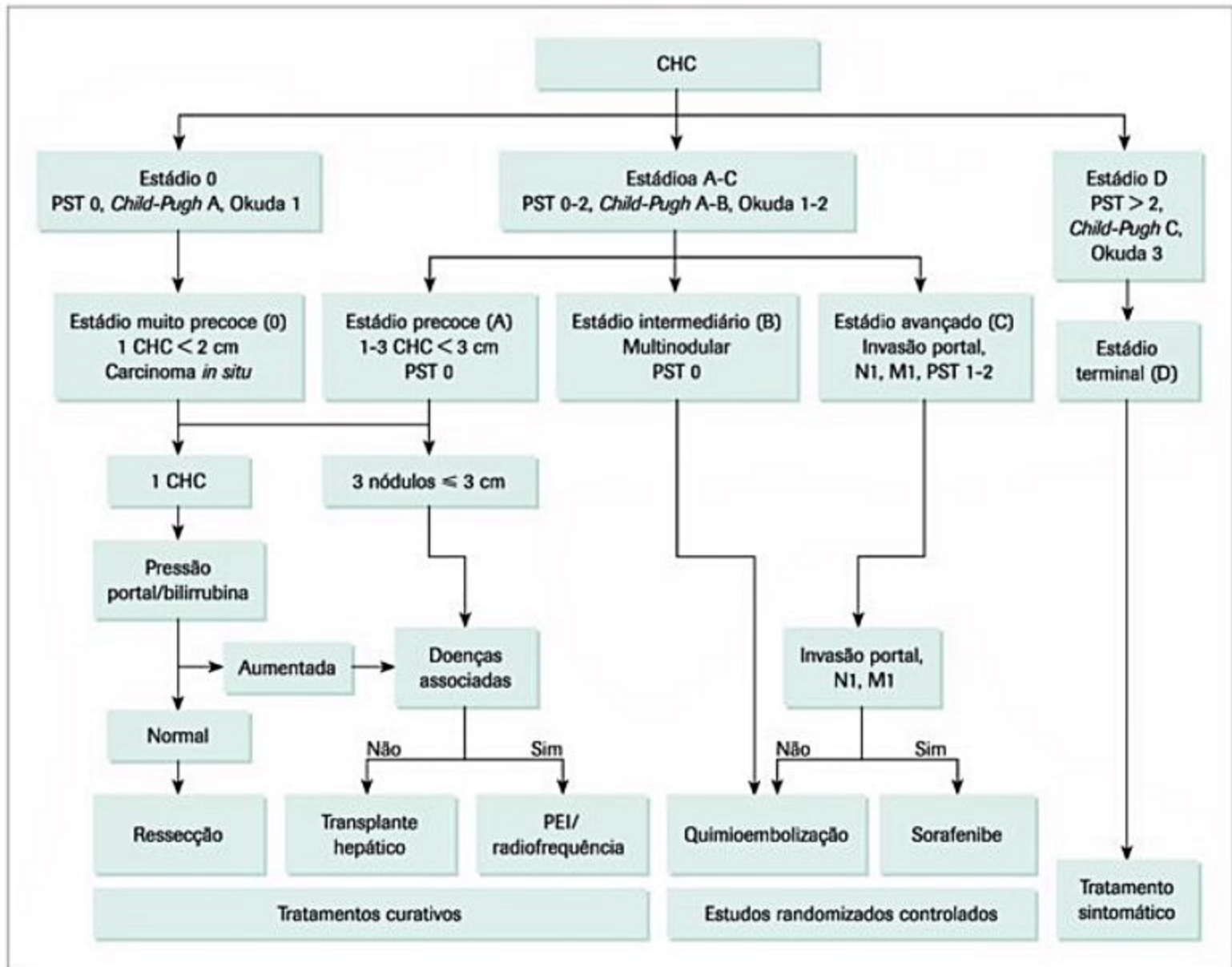



Figura 7. Sistema de estadiamento do CHC, de acordo com grupo BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer).
CHC: carcinoma hepatocelular; PST: escala de perfomance status; PEI: injeção percutânea de etanol. Adaptada de Bruix et al.[33], Llovet et al.[34]

Tabela 2. Escala de capacidade funcional – *performance status*

0	**Assintomático**
1	Sintomas da doença, mas deambula, e leva seu dia a dia normalmente
2	Mais de 50% do tempo fora do leito
3	Mais de 50% do tempo no leito, carente de cuidados mais intensivos
4	Preso ao leito
5	Morto

Fonte: Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. Brasil. Ministério da Saúde – Instituto Nacional de Câncer, jul. 2001.

hepática suspeita de CHC demonstrada na US deverá ser confirmada por métodos não invasivos, caso preencha critérios objetivos ao exame de imagem[39]. Entretanto, em lesões menores que 2 cm de diâmetro, o padrão típico de vascularização arterial (Figura 9) pode não ser encontrado e, nesses casos, deverá ser realizada uma biópsia. Amostra adequada do tecido tumoral pode ser obtida por biópsia percutânea guiada por US ou aspiração por agulha fina (Figura 10). Recomenda-se biopsiar o parênquima não tumoral quando não houver certeza da presença de cirrose hepática subjacente.

Macroscopia

As características do CHC avançado dependem do tamanho do tumor e da presença ou não de cirrose. A classificação patológica mais utilizada é a de Eggel, de 1901, que determina os seguintes tipos: nodular, maciço e difuso[40] (Figura 11). O tipo nodular é responsável por 75% dos CHC e, geralmente, coexiste com cirrose hepática. Caracteriza-se pela presença de nódulos, que podem ser vários e de diversos tamanhos. O tipo maciço é mais comum entre pacientes jovens, na ausência de cirrose. Caracteriza-se por grandes massas circunscritas, geralmente com nódulos-satélite pequenos ao redor. O tipo difuso é mais raro e infiltrativo e, com pequenos nódulos hepáticos que são difíceis de distinguir de nódulos regenerativos da cirrose hepática[41].

Massa/nódulo ao ultrassom

< 1 cm
1-2 cm
> 2 cm

Repetir USG com 4 meses
TC 4 fases/RM contrastada
TC 4 fases/RM contrastada

TC 4 fases/ RM contrastada
Estável
1-2 técnicas positivas*: características radiológicas CHC**
1 técnica positiva: características radiológicas CHC**

Investigar de acordo com o tamanho
Sim
Não
Sim
Não

CHC
Biópsia
CHC
Biópsia

Inconclusiva

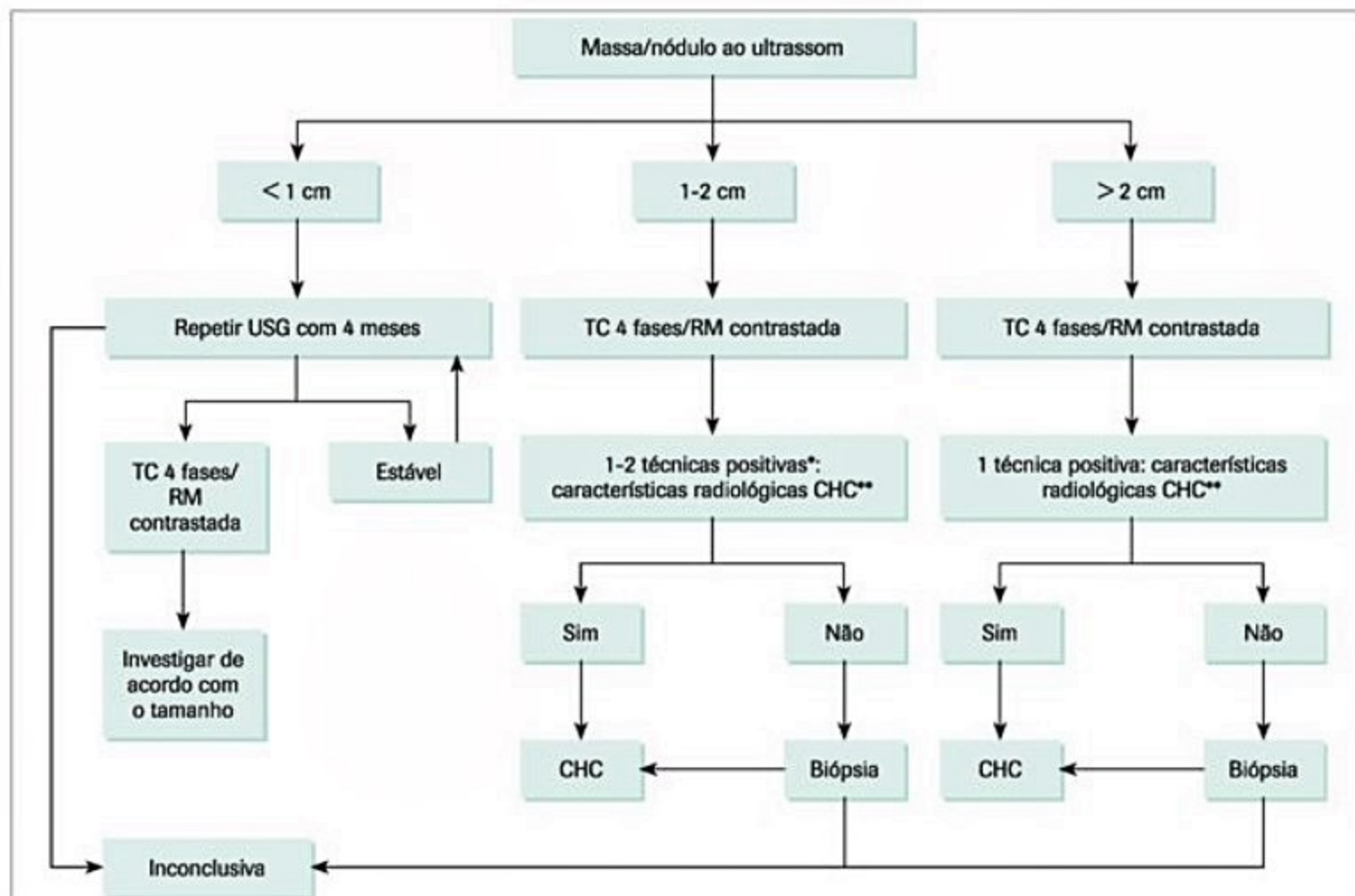



Figura 8. Algoritmo atualizado proposto pelas sociedades europeias de fígado e de oncologia (EASL-EORTC), para o manejo dos nódulos detectados durante a vigilância dos pacientes de risco para o carcinoma hepatocelular, em três classes, variando de acordo com as dimensões da lesão à ultrassonografia (< 1 cm, entre 1 e 2 cm e > 2 cm). Dependendo da classificação, indicam-se abordagens por meio da redução do tempo de observação ou busca de confirmação diagnóstica com 1 e/ou 2 outras técnicas de imagem (contraste endovenoso) e/ou biópsia da lesão.
Adaptada de EASL-EORTC, 2012[38].

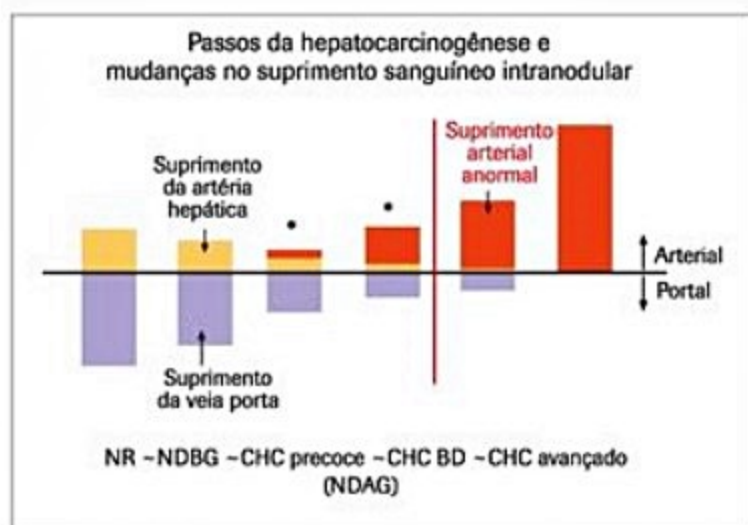



Figura 9. Este esquema mostra o conceito das mudanças do suprimento sanguíneo intranodular demonstrado pela TC, arteriografia e pelas análises histológicas. De acordo com o aumento do grau de malignidade dos nódulos, há redução do trato portal, incluindo veia porta normal e artéria hepática. Por outro lado, há aumento do suprimento arterial anormal. Portanto, o suprimento intranodular portal fica reduzido com o aumento do grau de malignidade. Entretanto, o suprimento arterial intranodular decresce e depois aumenta.
NR: nódulo regenerativo; NDBG: nódulo displásico de baixo grau; CHC: carcinoma hepatocelular; BD: bem diferenciado; NDAG: nódulo regenerativo de alto grau. Fonte: modificada de Matsui et al., 1999.

Os CHC pequenos (menores que 2 cm de diâmetro) podem ser classificados, de acordo com Kojiro[41], em dois tipos: tipo nodular distinto e tipo nodular indistinto. A maioria é vista como hipervascular na arteriografia. O tipo nodular indistinto pode ser visto a US como hipoecoide (Figura 12) ou isoecoide e mede em torno de 11 mm de diâmetro. No estudo da macroscopia da peça cirúrgica, muitas vezes é difícil diferenciá-lo do parênquima não tumoral adjacente. É considerado precoce e o menor CHC clinicamente detectado. Já o tipo nodular distinto, após a ressecção da lesão, observa-se um nódulo bem delimitado com uma cápsula fibrosa fina, que mede em torno de 16 ± 4 mm (SD)[41].

Microscopia

O nódulo neoplásico < 10 mm é composto por tecido tumoral uniformemente bem diferenciado, com raras exceções. Por outro lado, 40% dos nódulos entre 20 e 30 mm de diâmetro consistem de células tumorais com diferentes graus de diferenciação. Isso se justifica pelo fato de o crescimento da lesão se associar a um processo de desdiferenciação celular. O caso mais típico é a apresentação nódulo intranódulo, em que o tecido em grau moderado ou pobremente diferenciado está circundado por tecido bem diferenciado com esteatose, havendo um limite nítido entre eles[41].

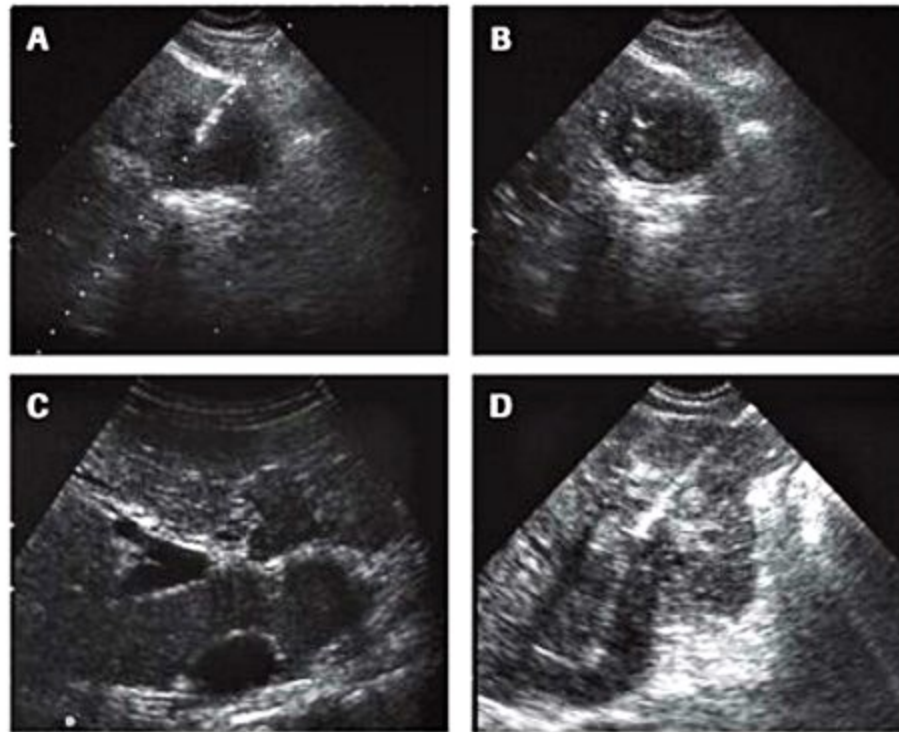



Figura 10. Duas punções com agulha Tru-cut, 14G, orientada pela ultrassonografia. **(A)** e **(B)**: punção em nódulo de CHC pequeno hipoecoide em SV/VI (30 mm). **(C)** e **(D)**: punção em CHC avançado com trombose tumoral em ramo portal esquerdo. Observa-se trajeto da agulha representada por forte linha hiperecogênica. Em **(B)** se nota tracejado do *soft* do guia da agulha do aparelho de ultrassonografia, que posiciona o trajeto a ser percorrido com segurança.

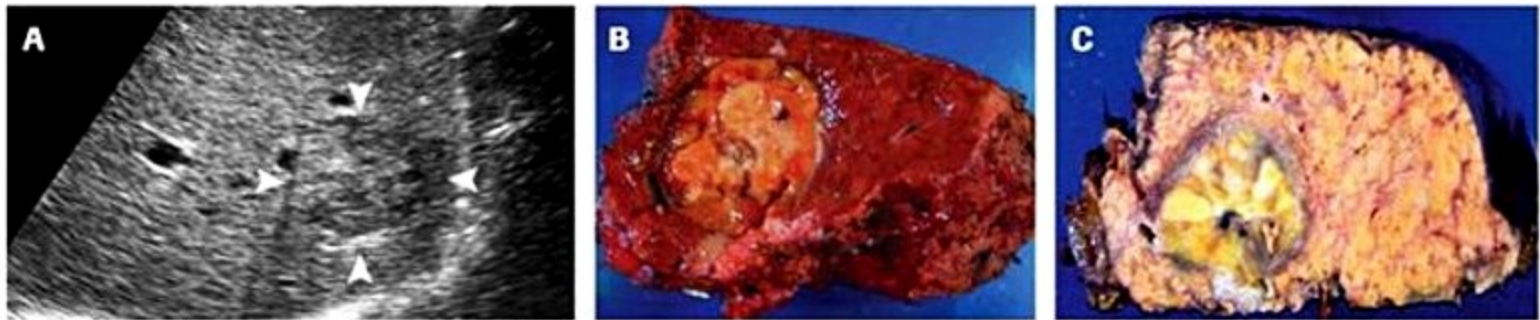



Figura 11. Corte de ultrassonografia em lobo direito de lesão focal hipoecoide **(A)**; com correspondência da peça à fresco **(B)** e no formol **(C)**.
Figura gentilmente cedida pelo Prof. Ebara, Chiba University School of Medicine, Japão.

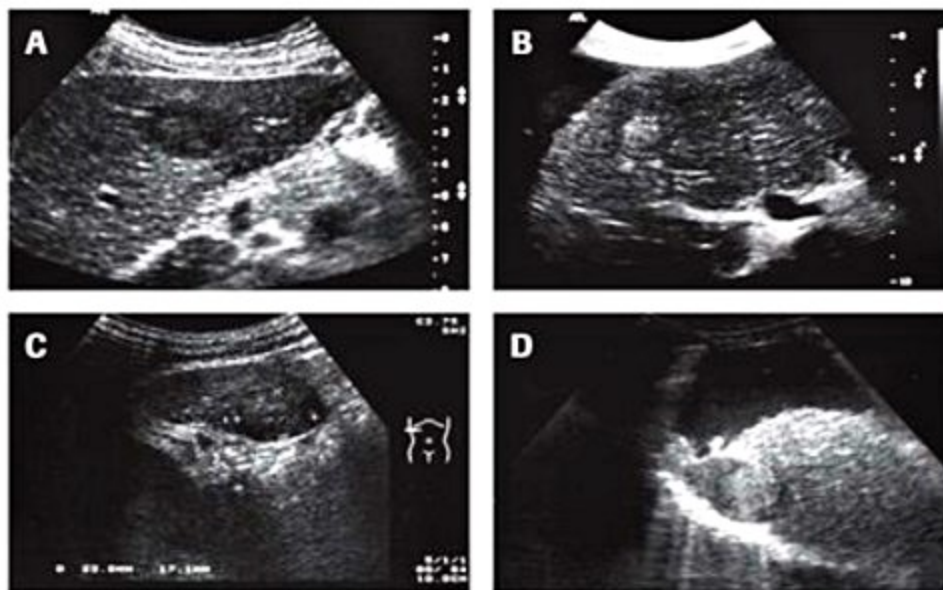



Figura 12. Principais características das lesões focais nodulares à US em fígado cirrótico (textura granulada, finamente heterogênea): hipoecoide (mais preto que o parênquima adjacente), hiperecoide (mais branco que o parênquima adjacente), isoecoide (quase a mesma cor que o parênquima adjacente), mosaico (focos claros e escuros, compartimentalizados). Observar ascite (área escura) peri-hepática circundando o fígado na figura inferior direita. **(A)** hipoecoide; **(B)** hiperecoide; **(C)** isoecoide; **(D)** mosaico.

O CHC pode apresentar quatro graus de diferenciação: (1) bem diferenciado: é caracterizado pelo aumento de densidade celular com padrão trabecular fino, com áreas frequentes de padrões pseudogladulares e presença de esteatose; (2) moderadamente diferenciado: apresenta um padrão trabecular clássico, com várias camadas de células tumorais dentro da trabécula. Observa-se, frequentemente, um padrão pseudoglandular; (3) pobremente diferenciado: as células tumorais apresentam um padrão sólido (compacto) sem exibir o padrão trabecular; (4) indiferenciado: as células tumorais apresentam pouco citoplasma e proliferam em um padrão sólido ou medular. Nesse caso, é difícil diagnosticá-lo somente pelos achados histológicos com corantes convencionais, sendo necessário estudo por imuno-histoquímica.

No grupo da FMUSP, estudo de CHC em fígados cirróticos explantados, detectou uma correlação entre o tamanho dos macronódulos (aqueles maiores que 5 mm) e o tipo histológico do tumor. O tamanho médio dos macronódulos regenerativos, dos nódulos displásicos de baixo grau, dos nódulos displásicos de alto grau, do CHC bem diferenciado e do CHC moderadamente diferenciado era de 7, 10, 12, 14 e 24 mm, respectivamente[42] (Tabela 3).

Tabela 3. Análise da correlação entre o tamanho dos nódulos e a evolução para o CHC em explante de fígados cirróticos

Tipo de nódulo	Tamanho (mm)
Macronódulo regenerativo (n = 22)	7,47
Nódulo displásico de baixo grau (n = 22)	10,95
Nódulo displásico de alto grau (n = 29)	12,21
CHC bem diferenciado (n = 14)	14,04
CHC moderadamente diferenciado (n = 11)	24,07

Fonte: adaptada de De Mello[42].

O carcinoma hepatocelular fibrolamelar é uma variante do CHC que ocorre em paciente mais jovem, não secreta alfafetoproteína e habitualmente surge em fígados não cirróticos. Os hepatócitos são grandes, poligonais, com citoplasma abundante e eosinofílico, circundados por estroma fibroso abundante, que separa as células em trabéculas. Devido a essas características, há maior chance de ressecção desses casos, evoluindo com melhor prognóstico[43].

Diagnóstico

Papel do rastreamento

O CHC apresenta características que justificam seu rastreamento: é uma doença frequente, com morbimortalidade relevante, e uma população de risco bem definida – pacientes com doença hepática crônica[44]. Além disso, pode ser detectado por meio de um exame que é eficaz, não invasivo e de baixo custo: a US de abdome. É uma doença com tratamento curativo disponível (ressecção hepática, transplante hepático e tratamento ablativo percutâneo), podendo aumentar a sobrevida. Em relação ao rastreamento, o intervalo de seis meses, adotado pela maioria das instituições, é baseado no tempo de duplicação do tumor, que é em torno de 180 dias (variando de 1 a 20 meses)[45,46]. A importância do rastreamento pode ser bem demonstrada em estudo controlado randomizado, realizado na China, que comparou grupo US e alfafetoproteína *versus* grupo não *screening* e demonstrou a redução de 37% na mortalidade dos pacientes de *screening*[47].

Antes da introdução da US no acompanhamento dos pacientes cirróticos, a alfafetoproteína sérica era considerada o único marcador útil para rastreamento do CHC.

Entretanto, por conta da baixa sensibilidade da alfafetoproteína, muitos casos eram diagnosticados somente quando sintomáticos. A US foi um importante passo para o diagnóstico precoce do CHC, sendo adotada atualmente como ferramenta de rastreamento no mundo todo. No serviço da FMUSP, após a implementação do programa de rastreamento, a taxa de detecção do CHC ≥ 3 cm de diâmetro aumentou de 14% para 65% ao longo de 30 anos (ver Figura 12)[34].

Marcadores sorológicos

O uso da alfafetoproteína para detecção do CHC precoce apresenta diversas limitações. Alguns autores mostraram que a alfafetoproteína nem sempre é específica para o CHC e os títulos podem aumentar de acordo com *flares* da atividade viral necroinflamatória. Na infecção crônica pelo VHB, mudanças no *status* de replicação viral também podem elevar seus títulos[48].

A alfafetoproteína, dessa forma, parece ser um exame eficiente para rastreamento nos casos de cirrose não viral, mas pode estar elevada consequente a atividade necroinflamatória da hepatite viral. Os estudos mostram que dependendo do nível de corte utilizado para a alfafetoproteína, pode-se maximizar a sensibilidade com a especificidade relativamente alta.

O nível de 400 ng/mL apresenta alta especificidade (quase 100%), associada à baixa sensibilidade. Em um estudo feito na Itália, o nível de 16 ng/mL foi o que apresentou o melhor poder discriminatório[49]. Eles sugerem adotar o valor de 20 ng/mL como valor de corte, que não é muito diferente dos 16 ng/mL em termos de sensibilidade e especificidade. Nesse valor, a sensibilidade e a especificidade encontradas foram de 62,4 e 89,4%, respectivamente, porém em prevalência estimada de 5%, o valor preditivo positivo é de somente 25%. Por outro lado, o uso de alfafetoproteína não identificaria uma proporção relevante de pacientes com CHC e sugeriria o diagnóstico de malignidade em grande proporção de pacientes sem CHC.

De fato, com a disseminação do rastreamento no Brasil, hoje verifica-se que uma porcentagem mínima dos CHC pequeno expressa quantidades elevadas de alfafetoproteína.

Em contrapartida, na prática clínica, observa-se a necessidade de conferir maior atenção àqueles pacientes com elevação seriada do marcador, mesmo sem expressão de tumor a US (Figura 13). Embora a alfafetoproteína ainda

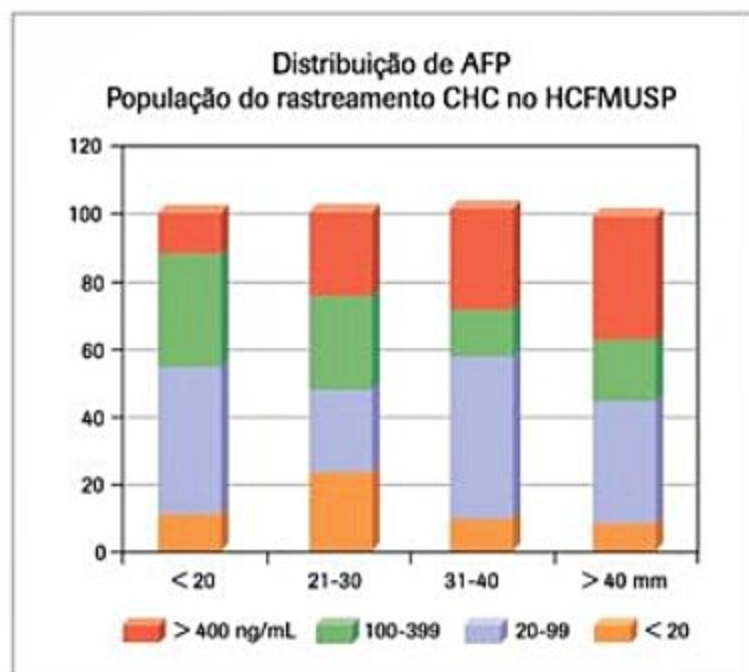



Figura 13. Na população Setor de Hepatologia da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da FMUSP de rastreamento (período = 7 anos; 1.109 pacientes cirróticos), 90 tumores foram demonstrados pela US e AFP a cada seis meses e os níveis de AFP nesses pacientes estão neste gráfico. Observa-se que os valores de AFP sérica estão correlacionados com o tamanho do tumor.

seja considerada ferramenta de prognóstico, sua aplicação exclusiva é contraindicada, e seus níveis não são mais considerados como critério para diagnóstico da doença.

Outros marcadores séricos têm sido estudados (como eletroforese de alfafetoproteína e des-gama-carboxiprotrombina), porém as aplicabilidades esbarram em sensibilidade e custo-efetividade baixos.

Métodos de imagem

Ultrassografia e elastografia

A US é um bom exame de rastreamento, bastante atrativo em termos de custos, acessível, fácil, não invasivo e não radioativo e reprodutível. Além disso, no manejo do paciente com CHC, ainda pode ser utilizado para monitorar o tratamento e avaliar variáveis relacionadas ao prognóstico e ao estadiamento (Figura 14).

De maneira geral, um nódulo hepático de um paciente cirrótico visto a US deve ser considerado como uma lesão pré-neoplásica ou CHC, até que se prove o contrário.

A sensibilidade varia de 58 a 89% e a especificidade é maior do que 94%, entretanto em uma recente vigilância em 1.432 hepatopatas por VHC, a média das lesões foi de 1,6 cm[38].

Os falso-negativos podem ocorrer quando a lesão se encontrar no *domus* hepático ou segmentos superior e posterior do lobo direito e os nódulos forem difíceis de serem detectados a US; outras vezes apresenta-se como lesão isoecoide.

A maioria dos nódulos até 30 mm é hipoecoide, embora até 30% do CHC pequeno tenha padrão hiperecoide, similiar ao do hemangioma, ou relacionado ao componente gorduroso[41]. Os aspectos ultrassonográficos mais característicos são a presença de septo ou de halo hipoecoide (cápsula do tumor) e o padrão mosaico (Figura 10).

Deve-se chamar a atenção para o típico padrão nódulo intranódulo frequentemente detectado nas várias modalidades de diagnóstico por imagem. Em particular, é um tumor bem diferenciado com componente gorduroso contendo um foco menos diferenciado sem gordura, que se traduz à US como nódulo hipoecoide dentro de um tumor hiperecoide e, gradualmente, a área hiperecoide é completamente substituída pela área hipoecoide. Na tomografia computadorizada, o nódulo intranódulo é detectado como um *spot* hipervascular em um nódulo hipovascular (Figura 15).

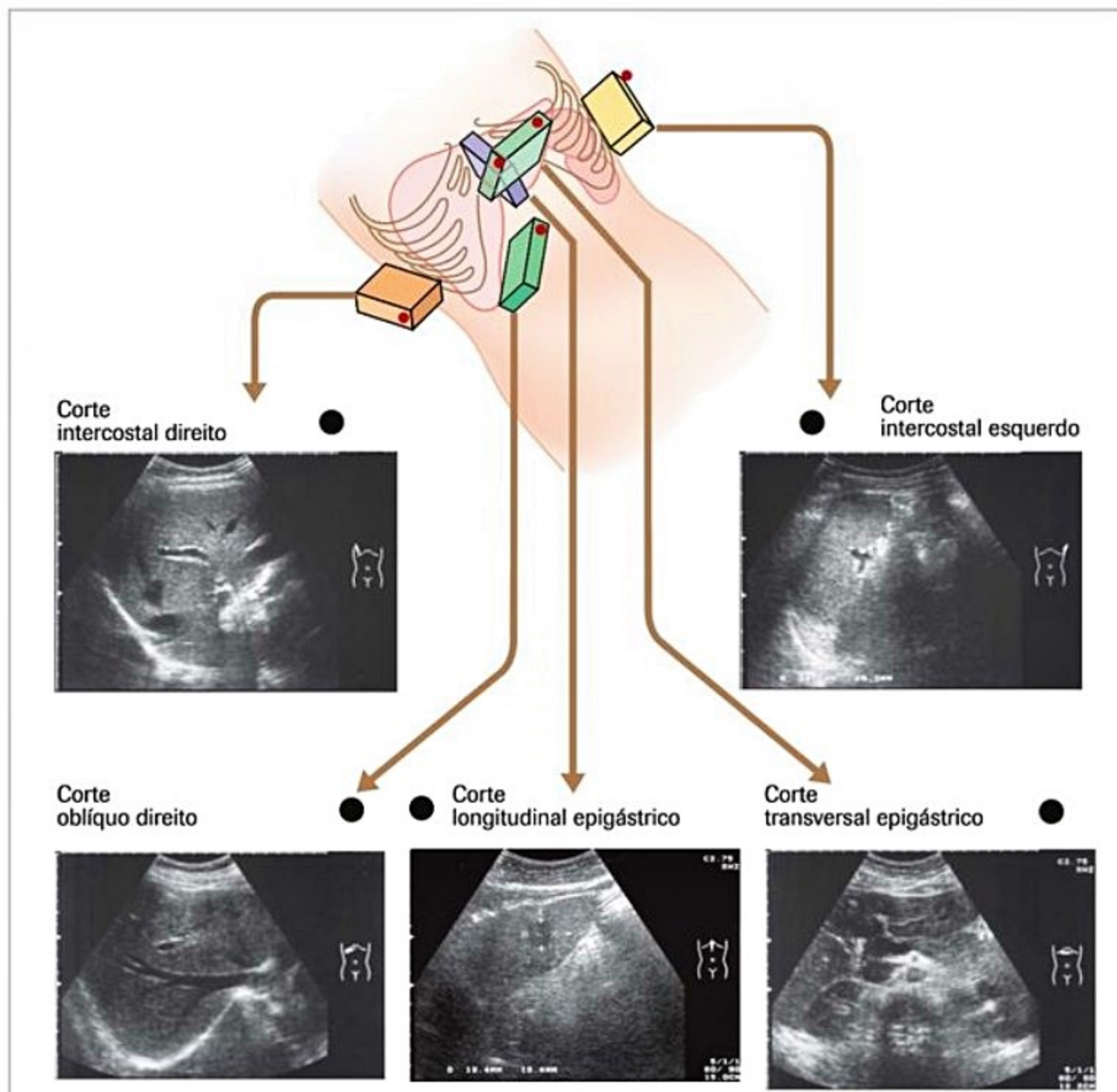
Ainda mais recentemente, a tecnologia da elastografia baseada em impulsos de ondas sonoras por cisalhamento, vem também sendo incorporada ao manejo de pacientes de risco de CHC, além daqueles com cirrose hepática e outros fatores de risco isolados, tais como: idade avançada, sexo masculino, consumo pesado de álcool, elevado índice de massa corporéa, nível sérico baixo de plaquetas e albumina, nível sérico elevado de alfafetoproteína e alanina aminotransferase[50]. Trabalhos em pacientes infectados por VHC e VHB demonstraram que o FibroScan™ (elastografia monodimensional e transitória) pode ser um preditor de desenvolvimento de CHC[51].

Ultrassonografia com contraste

Em lesões que medem entre 10 e 15 mm, o diagnóstico diferencial entre CHC pequeno, nódulo regenerativo ou mesmo nódulo displásico é muito difícil pelos métodos convencionais, inclusive biópsia hepática.

Um trabalho do grupo do Hospital Clinic, Barcelona, Espanha, utilizou US com contraste (US-CE com SonoVue™), ressonância magnética (RM) e biópsia por agulha fina e demonstrou que o CHC pode ser seguramente diagnosticado por da US e US com contraste (US-CE) *versus* US e RM. Utilizando somente a US, encontraram-se falso-positivos em uma minoria de casos, que se beneficiaram quando foram associados à RM e/ou US-CE. A ausência do aumento da vascularização arterial não afastou CHC, indicando-se biópsia, porém com 32% de falso-positivos dos casos[52].

É preciso lembrar ainda que nos casos em que há contraindicações a biópsias, como presença de ascite, distúrbio de coagulação (TP < 50% ou plaquetas < 50 mil/mm^3) ou risco de implantação do tumor, o uso do US-CE é sempre uma boa alternativa. De fato, o desenvolvimento e o aprimoramento de novas gerações de contrastes melhoraram a prática clínica de US[53].

O contraste de microbolhas (bolhas ≤ 7 micra atravessam os leitos capilares) foi desenvolvido com moléculas de açúcar e cobertura de lipídio para aumentar a estabilidade das bolhas, como Levovist (Figura 16). Atualmente, o realce pelo contraste de US fornece alta qualidade em tempo real e caracterização da vascularização dos nódulos em pacientes cirróticos, sendo SonoVue™, composto com o hexafluoreto de enxofre, o mais reconhecido[54]. As microbolhas de agentes de contraste

■ **Figura 14.** Esquema de principais cortes ultrassonográficos abdominais de abdome superior: intercostal direito e esquerdo, subcostal direito, epigástrio longitudinal e transversal. Observa-se pequeno nódulo hipoecoide em lobo esquerdo, no corte de epigástrio longitudinal, confirmado pela histologia de CHCBD. O papel da US no CHC não se limita ao diagnóstico, estende-se ao prognóstico, tratamento e avalia evolução.
CHCBD: carcinoma hepatocelular bem diferenciado; US: ultrassonografia; CHC: carcinoma hepatocelular.

circulam no sangue e permanecem no compartimento vascular. A sua distribuição é semelhante às hemácias marcadas pelos radioisótopos nos estudos de cintilografia, porém diferente da distribuição dos agentes iônicos dos raios X ou dos paramagnéticos da RM. Peculiarmente, as microbolhas não atravessam o endotélio e não têm fase intersticial, fase típica dos agentes de contrastes. As microbolhas parecem não afetar o fluxo sanguíneo e, geralmente, se comportam da mesma maneira que as hemácias, com exceção de quando são fagocitadas pelo sistema retículo endotelial.

Nos avanços de tecnologia por US, a imagem harmônica foi desenvolvida em paralelo aos meios de contraste. O recurso com harmônica resulta em maior nitidez e melhor resolução, inclusive definição do contraste parênquima-tumor, por exemplo, ao suprimir os ecos lineares fundamentais dos tecidos e manter os ecos não lineares refletidos das microbolhas, que produzem o sinal.

Tomografia computadorizada

É bem verdade que os resultados da técnica de imagem dependem largamente do tamanho da lesão, da qua-

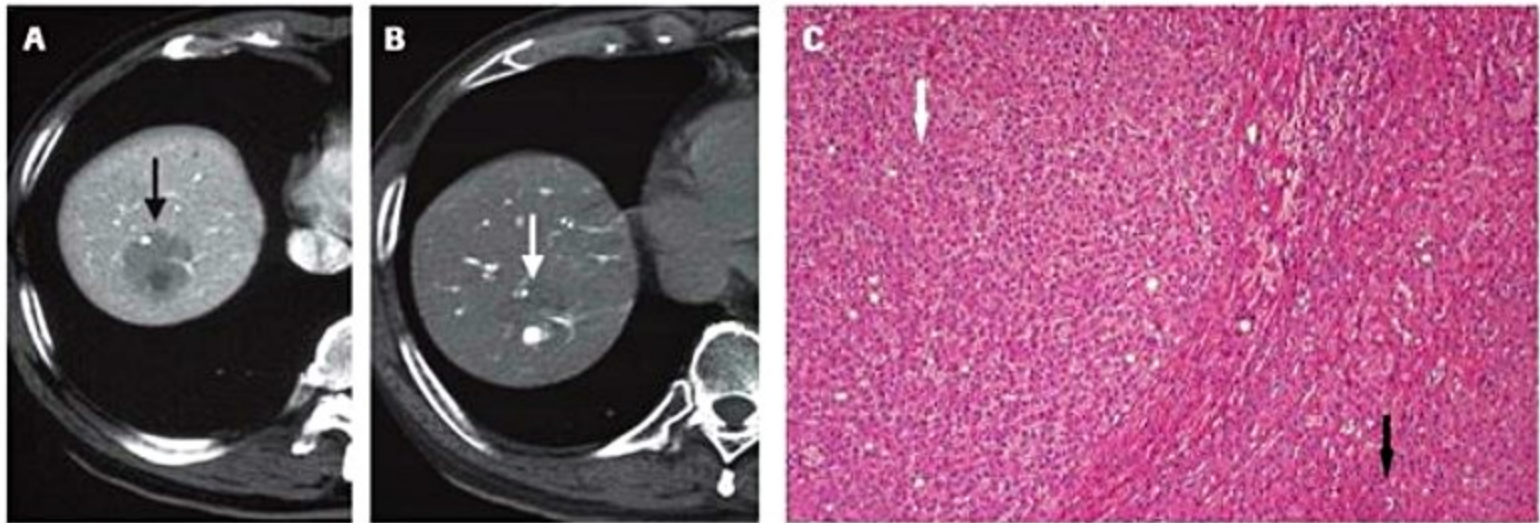



Figura 15. Ilustrativo caso de nódulo displásico de alto grau com subfoco maligno. Pode-se observar ponto hipervasculado dentro de um nódulo isodenso em um corte de filme de CTHA, indicando aumento do suprimento arterial. No filme de CTAP, observa-se um foco definitivamente hipodenso em um nódulo inteiramente hipodenso indicando ausência parcial de suprimento nodular portal; **(A)** CTAP – suprimento portal diminuído (seta); **(B)** tomografia computadorizada por arteriografia, aumento parcial de suprimento arterial (seta); **(C)** Mod. CHC (seta branca) e CHC bem dif. (seta preta).

CTHA: tomografia com cateter na artéria hepática; CTAP: tomografia com cateter na artéria mesentérica superior. Imagem gentilmente cedida pelo Prof. Kudo, Osaka University, Japão.

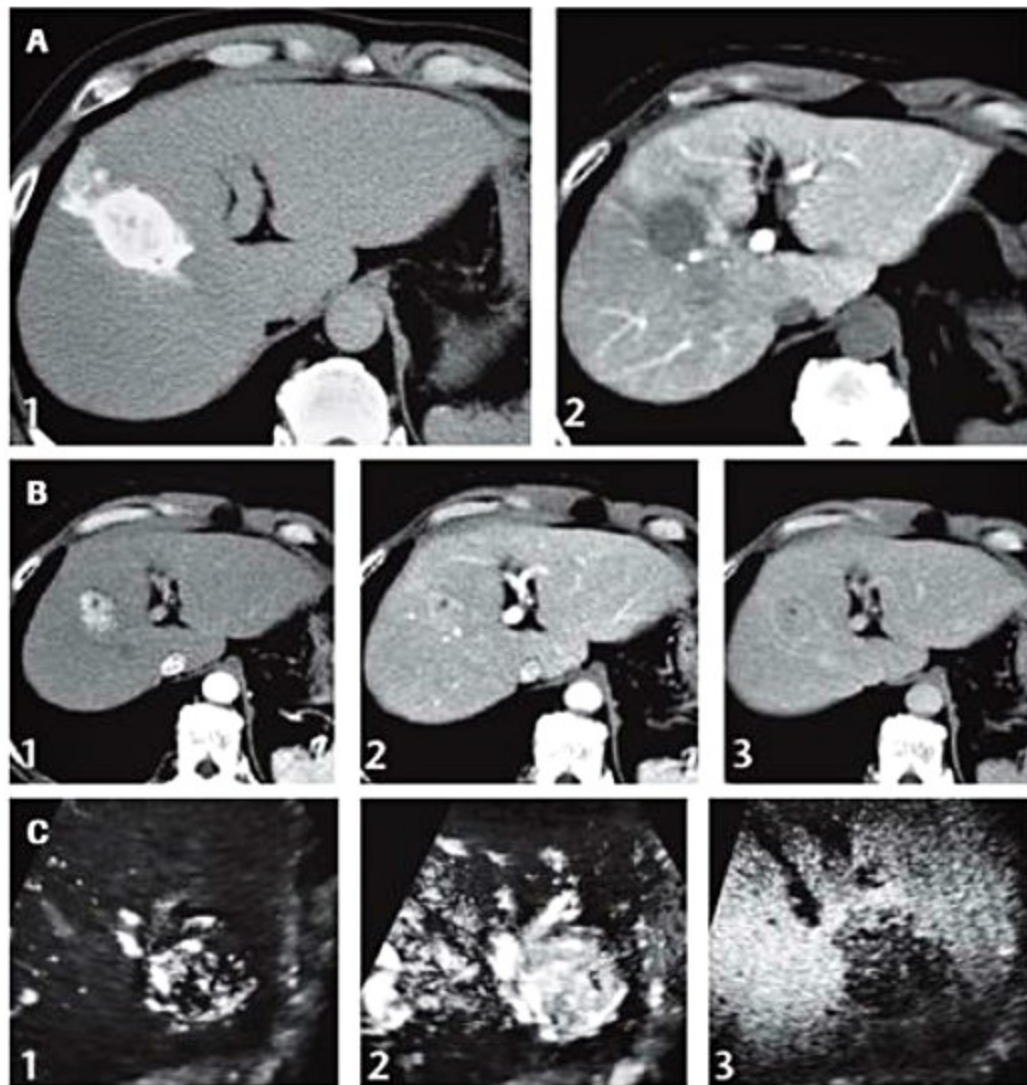



Figura 16. Correlação entre quatro estudos por TCMS (tomografia por arteriografia, tomografia por portografia e ultrassonografia (US) com contraste EV). A tomografia *multislice* revela lesão hipervascularizada em SV com *washout* na fase portal e equilíbrio, ao passo que na US com contraste, observou-se realce da lesão na fase arterial, ainda crescente na fase mista, e *washout* na fase pós-vascular. A tomografia por arteriografia demonstra a lesão fortemente realçada, ao contrário o tumor sem realce, hipodenso no estudo de tomografia por portografia; **(A)** CTHA (1) e CTAP (2); **(B)** TCMS em fase arterial (1), fase portal (2) e fase de equilíbrio (3); **(C)** ultrassonografia com contraste em fase arterial (1), fase vascular (mista) (2) e fase pós-vascular (3).

Figura gentilmente cedida pelo Prof. Kudo, Osaka University, Japão.

lidade do equipamento de tomografia computadorizada, do protocolo utilizado e da experiência do serviço, variando a sensibilidade entre 50 a 84% na detecção do CHC. O diagnóstico de CHC se baseia fortemente na demonstração da hipervascularização na fase arterial, portanto, a tomografia computadorizada (TC) é consecutiva a US, método mais largamente utilizado. Entretanto, recentes estudos sugerem que não só o realce arterial nodular é importante, mas também o clareamento ou *washout* nas fases tardias após o realce. *Washout* é definido como a hipointensidade do nódulo nas fases tardias da TC e/ou RM quando comparado com o parênquima adjacente[39]. É provável que a neovascularização arterial maior no CHC que no parênquima hepático adjacente normal determine, nas fases tardias, uma drenagem venosa precoce. A presença do *washout* no realce nodular aumenta a probabilidade de CHC em 65 vezes[55]. O filme simples, sem contraste, no entanto, é necessário para se diferenciar um nódulo com realce de um nódulo hiperdenso, tal como a calcificação focal ou gotas de lipiodol (resquício de quimioembolização prévia). No estudo sem contraste, a maioria dos CHC é hipodensa. Nódulos regenerativos da cirrose tendem a ser iso ou hiperdensos, talvez por depósitos de ferro ou glicogênio.

As vantagens da tomografia computadorizada *multislice* (TCMS) sobre a RM são: melhor resolução que pode ser atingida pelos cortes bem finos e permitir reconstrução em 2D ou 3D; melhor qualidade de reconstrução angiográfica, considerando planejamento cirúrgico do caso; padronização da aquisição que facilita seguimento do paciente e comparação posterior de imagens de tempo em tempo (Figura 17).

Ressonância magnética

A literatura revela resultados muito similares entre RM e TCMS para detecção de CHC (Figura 18). A distribuição fisiológica do iodo ou do gadolíneo é comparável e essa é a principal razão da similaridade. A RM tem como vantagens o fato de não ser irradiativa e de o gadolíneo não ter os mesmos riscos que o iodo quanto a reações de hipersensibilidade. Contudo, o protocolo da RM requer várias sequências com prolongação do tempo do exame (Figura 19).

É recomendável que se utilize aparelho de 1.5 Teslas e nas sequências de imagem em T1, deve-se valorizar imagens "em fase" e "fora de fase". Em fase, os prótons da água e da gordura estão alinhados no mesmo sentido e o resultado do sinal se dá pela adição dos dois componentes. Ao contrário, fora de fase, os prótons da água e gordura estão em sentidos opostos e o resultado do sinal se dá pela subtração de um pelo outro. Em tecidos compostos por mistura de água e gordura, a comparação dos dois ecos mostra áreas em que o sinal é menor fora de fase do que em fase. Apesar de se sugerir que imagens em T2 têm limitado valor quando comparada às imagens em T1 simples ou T1 com contraste, são importantes para caracterização de lesão cística ou hemangioma, e podem ser obtidas em sequências rápidas.

Em pacientes com CHC há duas razões para o uso de imagens ponderadas em fase/fora de fase. Em primeiro lugar isso permite estimar a presença de sobrecarga de gordura, identificando portadores de esteatose hepática, condição pré-clínica da cirrose e fator de risco de CHC. É importante a quantificação da gordura hepática, apesar de os resultados obtidos até hoje com esse método serem um tanto desapontadores. A segunda razão é que o próprio CHC é frequentemente um tumor com conteúdo gorduroso e isso está relacionado com tamanho, desenvolvimento dos vasos e diferenciação celular.

Mais recentemente, no Consenso do 5º Fórum Internacional de RM de Fígado foi aprovado o desempenho do mais novo agente de contraste específico de RM, baseado no realce pelo ácido gadoxético, o Gd-EOB-DTPA, com altíssima acurácia no diagnóstico diferencial de lesões "precoces", assim como para diferenciar adenoma de hiperplasia nodular focal. A fase hepatobiliar acrescenta novas informações para a caracterização de lesões consideradas *borderline* (pré-malignas e malignas), e tem um papel potencial como biomarcador não invasivo[56].

Outros métodos de imagem

Outros recursos diagnósticos para estudo hemodinâmico do nódulo hepático suspeito para CHC podem ser utilizados em situações em que os achados de imagem de TC e/ou RM sejam inconclusivos. Esses achados atípicos suspeitos caracterizam-se por lesão com os seguintes padrões: hipovascular, isovascular ou mesmo hipervascular, porém sem *washout* venoso. Os exemplos de avaliação não invasiva restringem-se basicamente a abordagem da US com contraste por Doppler colorido ou *power* Doppler, ou ainda por contraste harmônico com microbolhas, comentado previamente.

Como métodos invasivos, existem ainda tomografia por arteriografia (CTHA) (Figura 20) e por portografia (CTAP) (Figura 21), além da US com injeção por micro-

Figura 17. O esquema ilustra três padrões de CHC por TC com meio de contraste (helicoidal): Tipo I: com realce arterial e clareamento precoce ou *washout*; Tipo II: lesão hipodensa na fase portal ou equilíbrio; Tipo III: lesão isodensa em todas as fases.

CHC: carcinoma hepatocelular; TC: tomografia computadorizada. Figura gentilmente cedida pelo Prof. Dr. Ebara, Chiba University School of Medicine, Japão.

Figura 18. Caso de CHC representado à RM. CHC pequeno em SVI, em sequência ponderada T1 (A) e T2 (B), com leve hipossinal, realce arterial (C) após injeção de gadolínio e *washout* (D) na fase portal, configurando padrão de tumor.
CHC: carcinoma hepatocelular; RM: ressonância magnética.

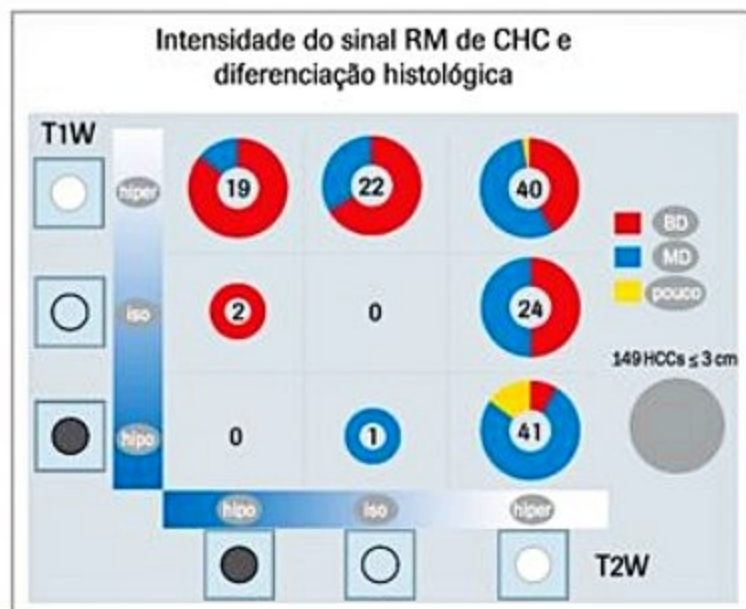



Figura 19. Esquema da correlação das sequências de RM em imagem ponderada T1 e T2 dos tumores < 30 mm. Ilustram-se dois achados relevantes: a maioria dos tumores bem diferenciados apresentou hipersinal em T1, e a maioria dos tumores moderadamente bem diferenciados apresentou hipersinal em T2.
RM: ressonância magnética; CHC: carcinoma hepatocelular.
Fonte: gentileza do Prof. Dr. Ebara, Chiba University School of Medicine, Japão.

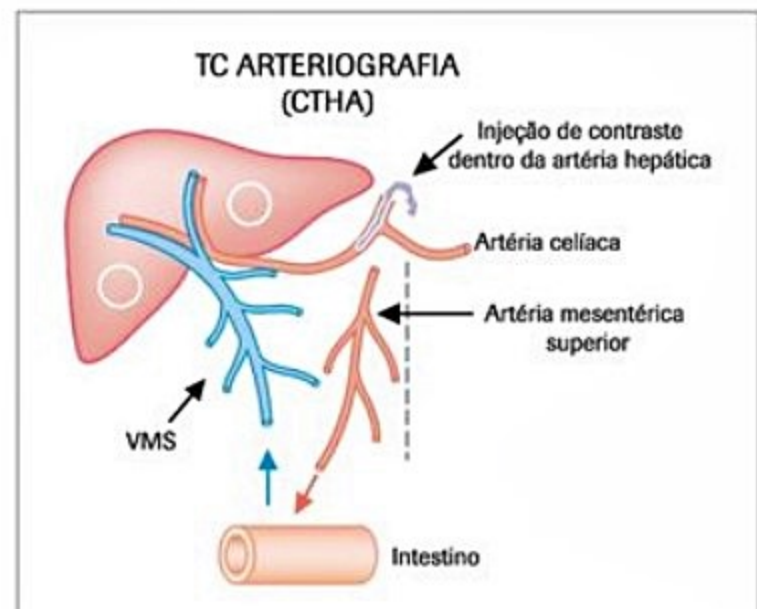



Figura 20. Na arteriografia por tomografia, o cateter é posicionado na artéria hepática comum e o contraste é injetado durante o *scan* do fígado todo.
VMS: veia mesentérica superior.

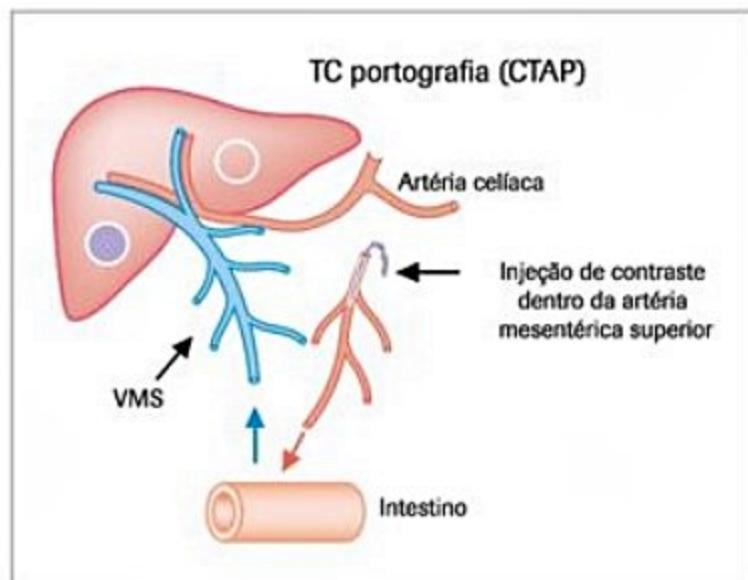



Figura 21. Na TC com portografia, um cateter é inserido na artéria mesentérica superior, e o meio de contraste é injetado durante o *scan* do fígado todo.
VMS: veia mesentérica superior.

bolhas de gás livre por arteriografia hepática. Nesses estudos hemodinâmicos em avaliação de tempo real por TC ou por US, após a cateterização da veia femoral, o cateter é posicionado na artéria hepática e o estudo é completado, injetando o contraste de iodo ou outro qualquer, por exemplo, mistura de água oxigenada com sangue diluído do próprio paciente (Figura 22). O paciente é levado à sala de TC ou o aparelho de US é trazido à sala da arteriografia para o estudo dinâmico.

A angiografia por subtração digital do CHC é muito utilizada tanto como diagnóstico quanto para tratamento. É muito característica e a grande maioria apresenta-se hipervascular com muitos neovasos dilatados dentro do tumor e aumento do *blush* capilar durante a fase venosa, *shunt* arterioportal e, algumas vezes, invasão endoportal.

Tratamento

A prática do rastreamento em cirróticos com US e os avanços nos métodos de imagem tornaram possível o diagnóstico precoce do carcinoma hepatocelular[57]. Embora o mais recente *guideline* europeu de 2012 não mais recomende o uso da alfafetoproteína sérica como ferramenta de diagnóstico, considerando, sobretudo custo-efetividade, permanece como o único marcador tumoral no Ocidente com bom desempenho no prognóstico dos pacientes com níveis sericos elevados[38,58].

Dois estudos não randomizados no Oriente e um na Itália apresentaram resultados conflitantes em termos de sobrevida quando pacientes com CHC detectado em rastreamento foram comparados com pacientes que apresentaram diagnóstico incidental do tumor. Esses estudos não avaliaram o impacto de novas descobertas no resultado do rastreamento[59-61].

A aplicabilidade dos tratamentos curativos quando o CHC é detectado precocemente varia de acordo com a experiência de cada centro. Nos países do Ocidente, cerca de 30 a 40% se beneficiam de terapias curativas no momento do diagnóstico do CHC; enquanto no Japão, essa taxa aumenta para 60 a 90% dos pacientes[33].

Ressecção cirúrgica

A ressecção cirúrgica do CHC ainda é muito restrita, pois muitos pacientes apresentam função hepática comprometida secundária à cirrose hepática ou têm múltiplas lesões, apesar de o diagnóstico ter sido feito em estágio precoce. Além disso, o CHC frequentemente apresenta um padrão de recorrência multicêntrica. Mesmo após a ressecção completa do tumor, há uma taxa de recorrência que quando local é precoce em até dois anos após o procedimento. Portanto, o CHC é caracterizado por uma resposta ruim a ressecções radicais na maioria dos casos, sobretudo quando não bem selecionados, e os resultados são dependentes da progressão de lesões recorrentes. Os melhores preditores de sobrevida após a ressecção cirúrgica parecem ser: ausência de hipertensão portal relevante (definida como presença de varizes, esplenomegalia com plaquetas < 100 mil/mm^3) e nível de bilirrubina < 1 mg/dL[31].

Transplante hepático

O transplante hepático foi inicialmente considerado no tratamento dos casos de CHC sem possibilidade de ressecção. Por causa das altas taxas de recorrência, o transplante não conseguiu atingir o objetivo curativo. Entretanto, é uma opção terapêutica para pacientes com doença hepática avançada e CHC passível de ressecção. O

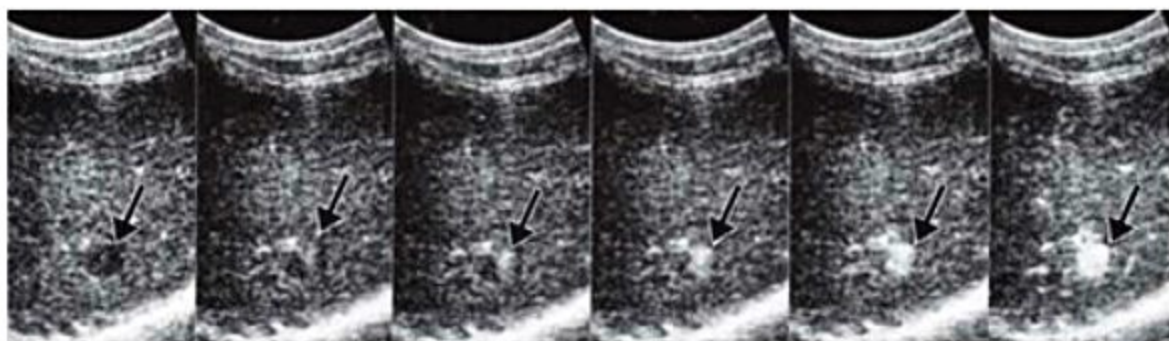



Figura 22. Ultrassonografia em tempo real avaliando nódulo hipoecoide que sofre realce após injeção de microbolhas de água oxigenada diluída no sangue em cateter posicionado em artéria hepática pela angiografia. CHC pequeno (10 mm).
Figura gentilmente cedida pelo Prof. Kudo, Osaka University, Japão.

estádio do tumor (tamanho e número de lesões) parece ser um fator importante de recorrência.

Vários estudos demonstraram que os resultados do transplante hepático para CHC são comparáveis aos obtidos com doença não maligna, quando há uma lesão menor que 5 cm ou até três lesões, cada uma menor que 3 cm, reconhecidas como critérios de Milão[62]. De fato, para pacientes com cirrose e hipertensão portal, o transplante hepático é o tratamento de escolha na maioria dos países ocidentais[38,62].

O número de candidatos a transplante hepático em relação à oferta limitada de órgãos é o principal fator limitante para realização desse procedimento. O longo tempo na lista de espera em alguns países, como é o caso de alguns estados brasileiros, coloca os pacientes sob o risco de progressão do tumor, a um ponto que poderia contraindicar o transplante. De fato, a realidade atual, após a implantação do sistema MELD, muitos centros transplantadores no Brasil já beneficiam casos com CHC considerando que estes recebem maior pontuação neste sistema (chamada priorização). Por outro lado, ainda é necessário recorrer a terapias ablativas ou quimioembolização em poucos centros, numa tentativa de prevenir o crescimento e a disseminação do tumor antes do transplante.

Terapias ablativas locais

As terapias ablativas locais incluem a injeção percutânea de etanol (PEI), ablação por radiofrequência (RFA) e outras formas menos documentadas de terapia local (como terapia de coagulação por microondas, terapia de coagulação intersticial por *laser* e crioterapia).

A PEI consiste na injeção de álcool absoluto dentro do tumor por agulha fina guiada por US (Figuras 23 e 24), muito raramente por tomografia computadorizada[63]. A extensão da necrose induzida pela infiltração do tumor depende do tamanho da lesão. Nódulos menores que 3 cm são geralmente destruídos com um volume fracionado em até três sessões (1 ciclo), ideal em torno de 20 mL de etanol. No acompanhamento desses pacientes tratados com PEI, é necessária a realização regular de TC ou mesmo US com contraste. A ausência de realce após a injeção de contraste é considerada evidência de necrose completa do tumor. Recorrências locais ou novas lesões podem ser tratadas repetidamente.

Alguns estudos sugerem que a sua eficácia é comparável à da cirurgia para pequenos tumores, com a vantagem de poder ser realizada em pacientes com doença hepática relativamente avançada[64].

A RFA foi proposta como alternativa à PEI. Essa técnica gera energia térmica dentro do tumor através de uma agulha com eletrodo introduzida percutaneamente, guiada por US. A energia é gerada com uma corrente elétrica alternante de alta frequência. Isso produz temperatura local que pode exceder 100ºC, resultando em necrose coagulativa do tumor. O objetivo do tratamento é ablar todo o tumor e a margem de tecido hepático ao seu redor, mimetizando a segurança de limite como em ressecção com margem cirúrgica. As vantagens da RFA sobre as outras terapias ablativas locais consistem no menor número de aplicações e na obtenção de uma área de necrose mais uniforme. As limitações da RFA são a falta de eficácia em lesões próximas a grandes vasos (pela dissipação do calor), vias biliares (pelo risco de estenose) e vísceras (pelo risco de perfuração) e dificuldades técnicas em lesões localizadas no *domus* do fígado. Os dados atuais favorecem a RFA em termos de sobrevida para lesões maiores do que 3 cm, porém em lesões que medem até 2 cm ambas as técnicas apresentam o mesmo desempenho em relação à sobrevida e à recidiva[38].

Quimioembolização

O CHC é um tumor hipervascularizado e seu suprimento sanguíneo é dado principalmente pela artéria hepática. A infusão de drogas citotóxicas nessa artéria, teoricamente, proporciona a captação de maiores concentrações da droga dentro do tumor. A interrupção do suprimento sanguíneo do tumor pela embolização da artéria hepática poderia teoricamente induzir à isquemia do tumor. Por outro lado, como o suprimento sanguíneo do fígado é, em grande parte, pela veia porta, a embolização da artéria hepática causa mínimo dano ao parênquima hepático não tumoral. A combinação dessas duas modalidades é conhecida como quimioembolização transarterial (TACE).

Dados recentes mostraram benefício em termos de sobrevida em um grupo selecionado de pacientes não candidatos à terapia ablativa, cirrose Child A e B, sem invasão vascular e sem sintomas sistêmicos, ou seja, somente 15% dos pacientes com CHC[65] (Figura 25).

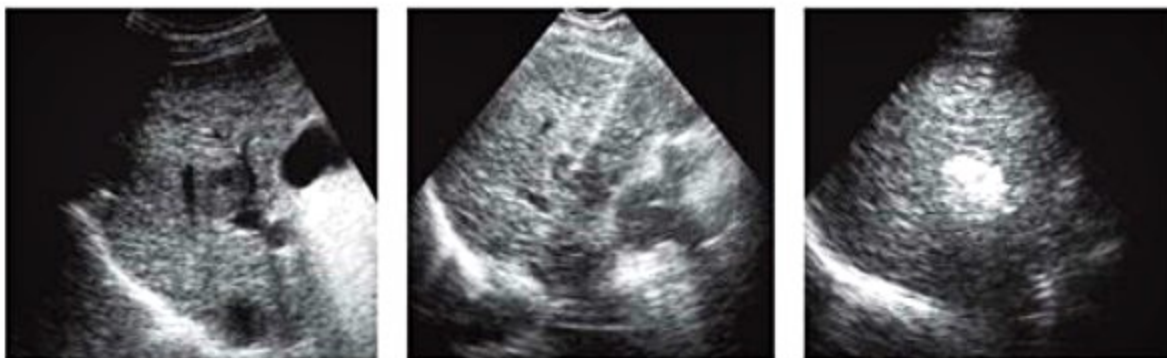



Figura 23. Visualização de nódulo hipoecoide que se limita entre o ramo da veia hepática média e o ramo anterior da veia porta direita. Definição de estratégia de posicionamento de agulha de Chiba no centro da lesão, desviando dos vasos. Em um terceiro momento, são injetados 5 mL de etanol absoluto na lesão, que se torna imediatamente hiperecoide (branca): resposta de sucesso da aplicação.

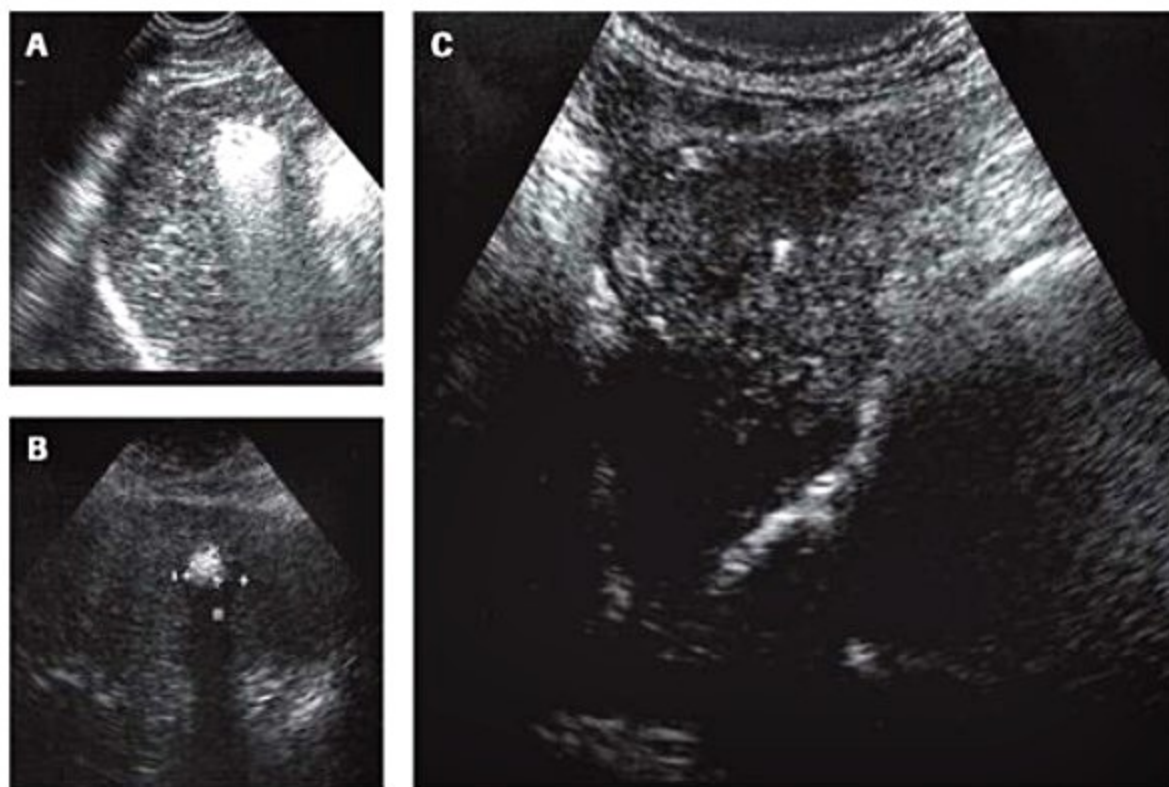



Figura 24. Controle evolutivo dos tratamentos de três casos diferentes com PEI; **(A)** imediatamente após a injeção do etanol no tumor, a lesão torna-se fortemente hiperecogênica com sombra suja posterior; **(B)** nos dias imediatos após a aplicação, dependendo do volume de etanol (de 3 a 10 mL) pode-se ainda observar o efeito parcial hiperecogênico com sombra limpa posterior; **(C)** 1 a 5 anos depois do tratamento com PEI pode-se encontrar vestígios da lesão, sobretudo calcificações marginais parciais.
PEI: Injeção percutânea de etanol.

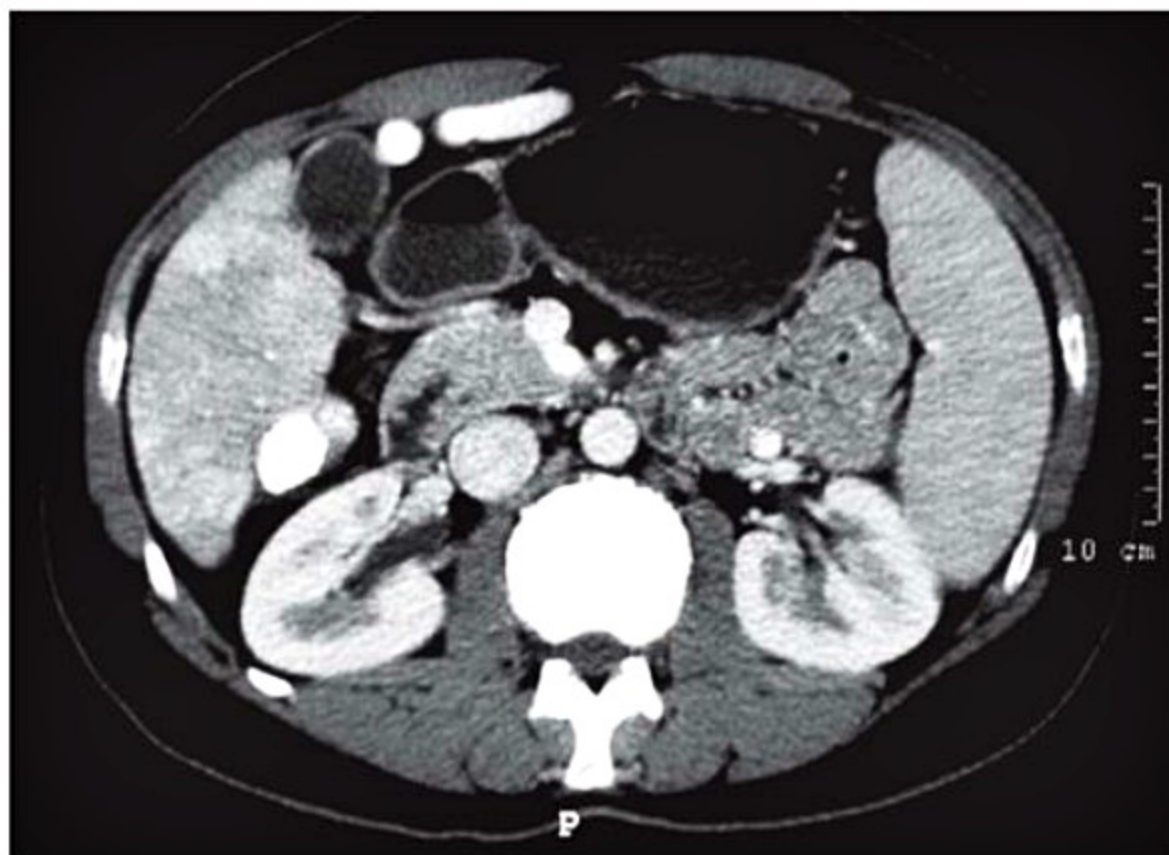



Figura 25. Controle tomográfico pós-TACE com lipiodol. Observa-se lesão em segmento VI, área focal hiperdensa, que corresponde à impregnação de óleo de lipiodol.

Terapia sistêmica

Até recentemente nenhum tipo de terapia sistêmica havia apresentado benefícios em termos de sobrevida para os pacientes com CHC em estádio avançado. Alguns casos de quimioterapia até apresentavam resposta tumoral (necrose), mas isso não era convertido em aumento de sobrevida[66].

O aumento do conhecimento sobre a patogênese molecular do CHC, assim como a introdução de terapias-alvo moleculares na oncologia trouxeram novas perspectivas para o tratamento desse tumor. A maioria dos tratamentos tem como objetivo interferir nas vias moleculares relacionadas à proliferação e à sobrevida celulares e no bloqueio de fatores de crescimento e sinalização relacionados à disseminação da doença (angiogênese, ativação de telomerase e outros[67-69].

Até o presente a única terapia molecular que se mostrou eficaz em aumentar a sobrevida dos pacientes com CHC avançado foi o tosilato de sorafenibe. Essa molécula é um inibidor de multiquinase, administrada por via oral atua bloqueando diferentes vias de sinalização associadas à hepatocarcinogênese, em especial a via Raf/MEK/ERK, pela inibição da Raf-quinase e diferentes tirosina quinases. As principais ações são inibir a angiogênese e a proliferação celular[70,71].

Colangiocarcinoma intra-hepático

Epidemiologia e etiologia

Os colangiocarcinomas representam um grupo heterogêneo de cânceres epiteliais originados na árvore biliar, mostrando marcadores de diferenciação de colangiócitos, podendo raramente surgir da transdiferenciação de hepatócitos. Representam a neoplasia biliar maligna mais comum. Correspondem a cerca de 3% de todos os tumores gastrointestinais, com incidência nitidamente crescente nas últimas três décadas em todo o mundo, em especial do subtipo intra-hepático.

A classificação anatômica mais contemporânea[72] os divide em três tipos: (1) distais (42%), localizados entre os ductos cístico e hepático comum; (2) peri-hilares (50%), antigamente denominados tumores de Klatskin, localizam-se entre os ductos biliares secundários e o dueto cístico; (3) intra-hepáticos (8% - CCAi), que são proximais aos ductos secundários. Apesar da menor frequência, será o alvo do capítulo pela sua diferenciação com CHC.

O colangiocarcinoma intra-hepático, como já mencionado, é menos comum que o colangiocarcinoma ductal e caracteristicamente apresenta-se como uma lesão focal hepática. Histologicamente, é um adenocarcinoma derivado do epitélio biliar intra-hepático. O CCAi é uma variante hepatobiliar. Histologicamente pode ser classificado em: (a) convencional; (b) de ductulo biliar; (c) intraductal, além de variantes mais raras (CCA hepatocelular combinada, tipo indiferenciada, tipo escamosa/adenoescamosa). É interessante salientar que a Organização Mundial de Saúde só há pouco reconheceu o subtipo misto hepatocolangiocarninoma como entidade distinta. Tal feito se deve não somente ao seu comportamento diferenciado, como à importância da sua crescente incidência em países ocidentais (Figura 26).

A despeito de a maioria dos tumores se iniciarem por mecanismo *de novo*, alguns fatores de risco têm sido atribuídos, tais como: colangite esclerosante primária, doença inflamatória intestinal (mesmo sem CEP), etilismo, tabagismo, fígado gorduroso, diabetes, clonorquíase hepática (*Clonorchis sinensis*) e cistos de colédoco (incluindo-se a doença de Caroli), litíase intra-hepática, derivação bileodigestiva, em especial para o subtipo peri-hilar). Interessante mencionar que uma metanálise recente identificou a cirrose e hepatites crônicas pelos vírus B e C como fatores de risco para CCAi, quebrando a exclusividade do CHC. Observa-se também uma variação geográfica em sua distribuição, não tão bem definida quanto no CHC.

O CCAi geralmente se desenvolve em indivíduos de idade avançada (66% em pacientes com mais de 65 anos), sendo raro seu diagnóstico antes dos 40 anos.

Alguns genes têm sido implicados como fatores predisponentes, podendo ser divididos entre aqueles que codificam proteínas que participam em três aspectos da dinâmica celular: (1) reparo do DNA (MTHFR, TYMS, GSTO1, e XRCC1); (2) proteção celular contra toxinas (ABCC2, CYP1A2, e NAT2); (3) vigilância imunológica (KLRK1, MICA, e PTGS2).

A era da medicina individualizada e a terapia guiada por alvo demandam melhor entendimento da biologia tumoral e sua patogênese molecular. As vias genéticas que governam o crescimento das células tumorais têm sido extensamente escrutinadas. Chamam a atenção as vias de proliferação que, surpreendentemente se sobrepõe à do CHC (e.g. disregulação do ciclo celular, ativação TGFB, positividade de alfafetoproteína), levando a crer que células de ambos os subtipos de cânceres têm origem similar e se desdiferenciam em um fenótipo de adenocarcinoma.

Aspectos clínicos e diagnósticos

O diagnóstico do CCA é sempre um desafio em vista de sua natureza paucicelular, localização anatômica peculiar e característica clínica silente.

Na recente *guideline* de colangiocarcinoma, foram propostos os algoritmos que potencializam, sobretudo o diagnóstico diferencial com os CHC (ver Figura 26) e/ou quando na vigência de clínica com dilatação ductal, a seguir (Figura 27).

O colangiocarcinoma periférico raramente produz sintomas até que o tumor atinja um estágio avançado. A icterícia é mais frequente, precoce e mais importante, que nos casos de CHC. A presença de hepatomegalia não é um achado frequente, assim como a ascite. A apresentação clínica do colangiocarcinoma hilar é um quadro de icterícia obstrutiva com ou sem perda de peso. O CCAi pode se apresentar de maneira mista, já que se divide em tipos formadores de massa, infiltração periductal ou de crescimento intraductal.

Observam-se elevadas concentrações de bilirrubina, fosfatase alcalina e gama glutamil transferase (GGT). Em

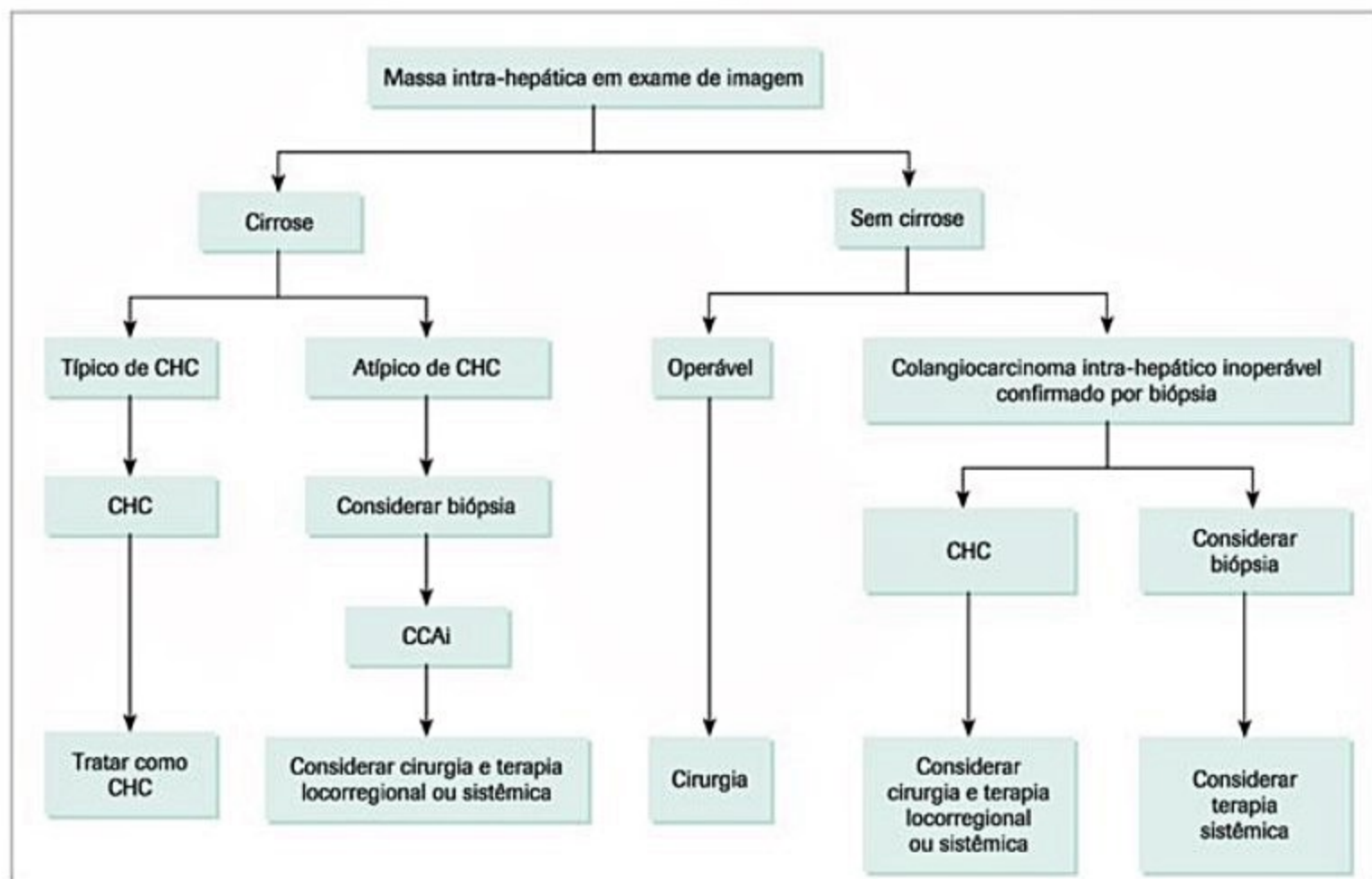



Figura 26. Algoritmo proposto pelo grupo do ILCA (Associação Internacional de Câncer do Fígado) para o manejo diagnóstico e terapêutico de duas populações distintas, com e sem cirrose hepática, com achado de lesão hepática por imagem.
Adaptado de Bridgewater et al.[72].

pacientes com colangite esclerosante primária, tem-se utilizado a dosagem seriada de antígeno carboidrato 19-9 (CA 19-9) sérico como ferramenta de rastreamento. O biomarcador tumoral pode ajudar, porém a sensibilidade não ultrapassa 62% e a especificidade os 63%. O corte mais citado é de 129 U/mL, que confere valor preditivo positivo de 57%. Não existem estudos randomizados controlados que indiquem a eficácia nessas situações. Níveis muito altos (≥ 1.000 U/mL) têm sido associados, entretanto à CCAi avançados ou metastáticos.

A TC mostra, em 70% dos casos, uma lesão hipodensa, hipovascular nos estudos dinâmicos, com captação de contraste periférico durante a fase portal.

A ressonância magnética contrastada melhora a sensibilidade, e mostra um tumor hipointenso em T1 e hiperintenso em T2, que tipicamente apresenta captação progressiva de contraste na fase venosa, permitindo a diferenciação com CHC. A presença de retração capsular e dilatação do ducto biliar nas adjacências da lesão pode sugerir o diagnóstico (Figura 28). Ocasionalmente, pode resultar em compressão das estruturas vasculares, mas a trombose invasiva é rara.

O diagnóstico definitivo é baseado na histologia. A imunoistoquímica tem um papel importante, posto que a análise da citoqueratina 7 e 19 ajuda muito na diferenciação entre CHC e CCAi, além de variantes mistas de CCA hepatocelulares.

A US é associada à alta taxa de erros diagnósticos comparado à RM (52 *versus* 9%) e à TC (52 *versus* 4%).

Tratamento

O diagnóstico precoce é raro e o prognóstico associado a esse tumor é, geralmente, ruim. É necessário o estadimento de cada caso para se indicar o melhor tratamento, e de acordo com a classificação de TNM, e a nova *guideline* propôs novo algoritmo[72] (Figura 29).

O tratamento é essencialmente cirúrgico, com sobrevida atingindo 40 a 60% em três anos. O tempo mediano de sobrevida livre de doença é de 26 meses, sendo a taxa de recorrência de 60 a 65%. Menos de 30% dos pacientes consegue atingir ressecção curativa, ou seja, com margem cirúrgica livre de tumor.

O transplante hepático apresenta resultados variados e controversos (alguns estudos indicam recorrência de até 70% em cinco anos) sendo, portanto, não recomendado. Pacientes com tumores muito pequenos (< 2 cm) em contextos de cirrose parecem ter, contudo, prognóstico pós-transplante semelhante ao CHC.

Tratamento paliativo

A terapêutica locorregional tem sido estudada para casos irressecáveis, podendo envolver quimioterapia (TACE) e radiofrequência. Esta traz como limitações a baixa eficácia em lesões maiores que 5 cm e complicações técnicas

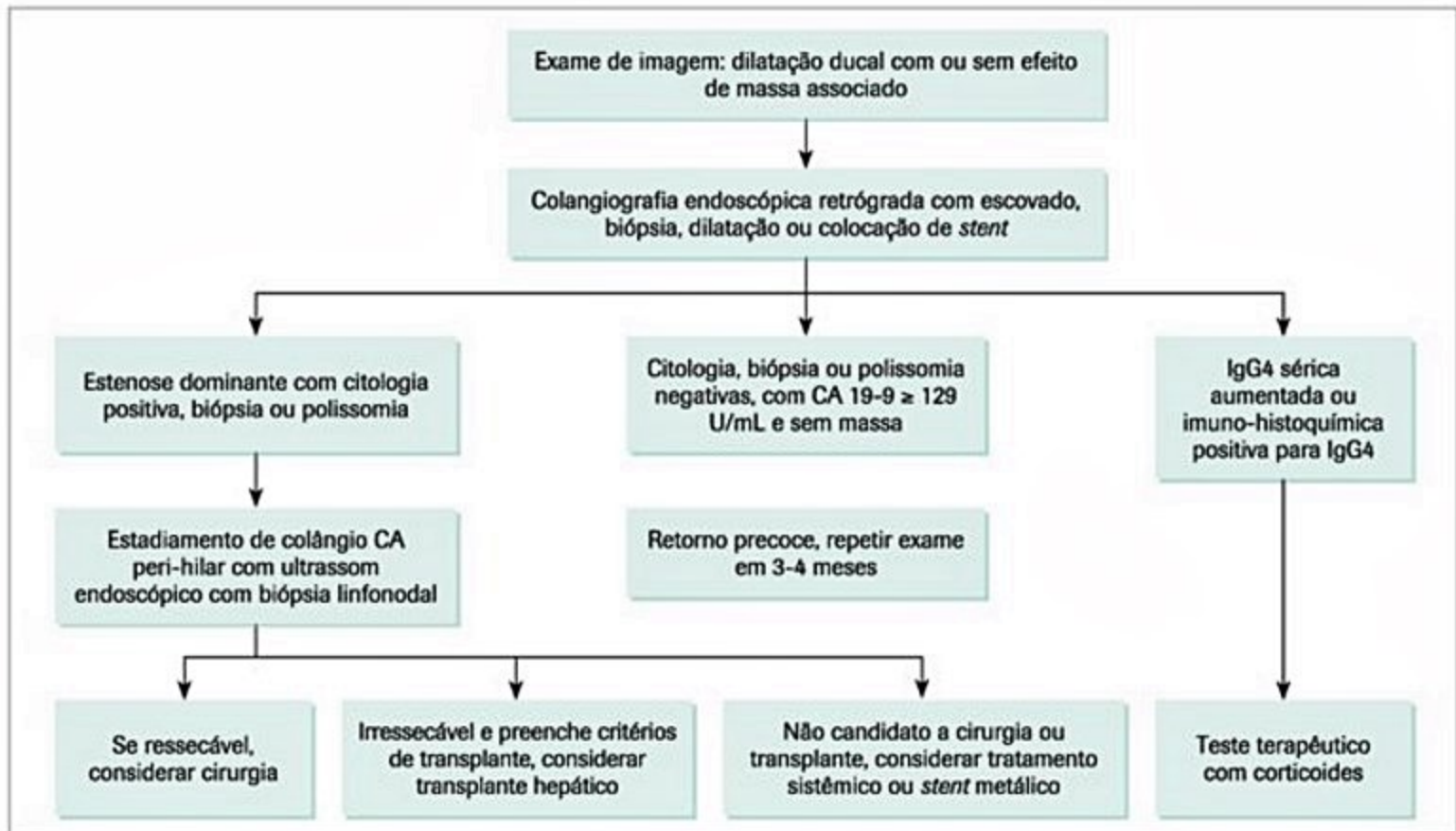



Figura 27. Desfecho de três maiores possibilidades, de acordo com o tipo de estenose ductal ou com a citologia e nível do CA 19-9 e/ou com positividade sérica do IgG4, a partir da dilatação ductal por imagem e da colangiografia retrógrada endoscopica com escovado.
Adaptado de Bridgewater et al.[72].

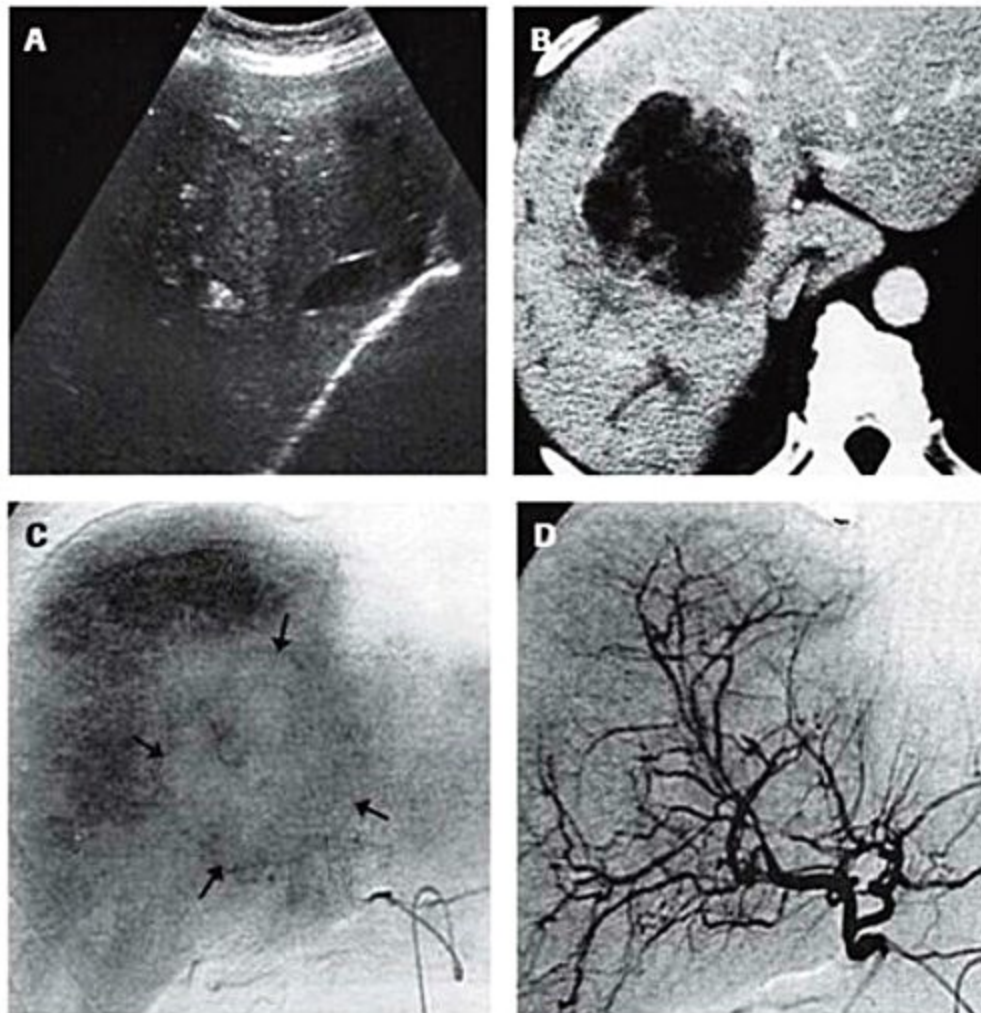



Figura 28. A ultrassonografia evidencia lesão hipoecoide, quase isoecoide em SVIII. A tomografia computadorizada, fase arterial, indica lesão hipodensa, sem realce após injeção do contraste. No estudo digital angiográfico, lesão sem vascularização nas fases arterial e venosa; **(A)** ultrassonografia; **(B)** tomografia computadorizada; **(C)** arteriografia; **(D)** colangiocarcinoma.

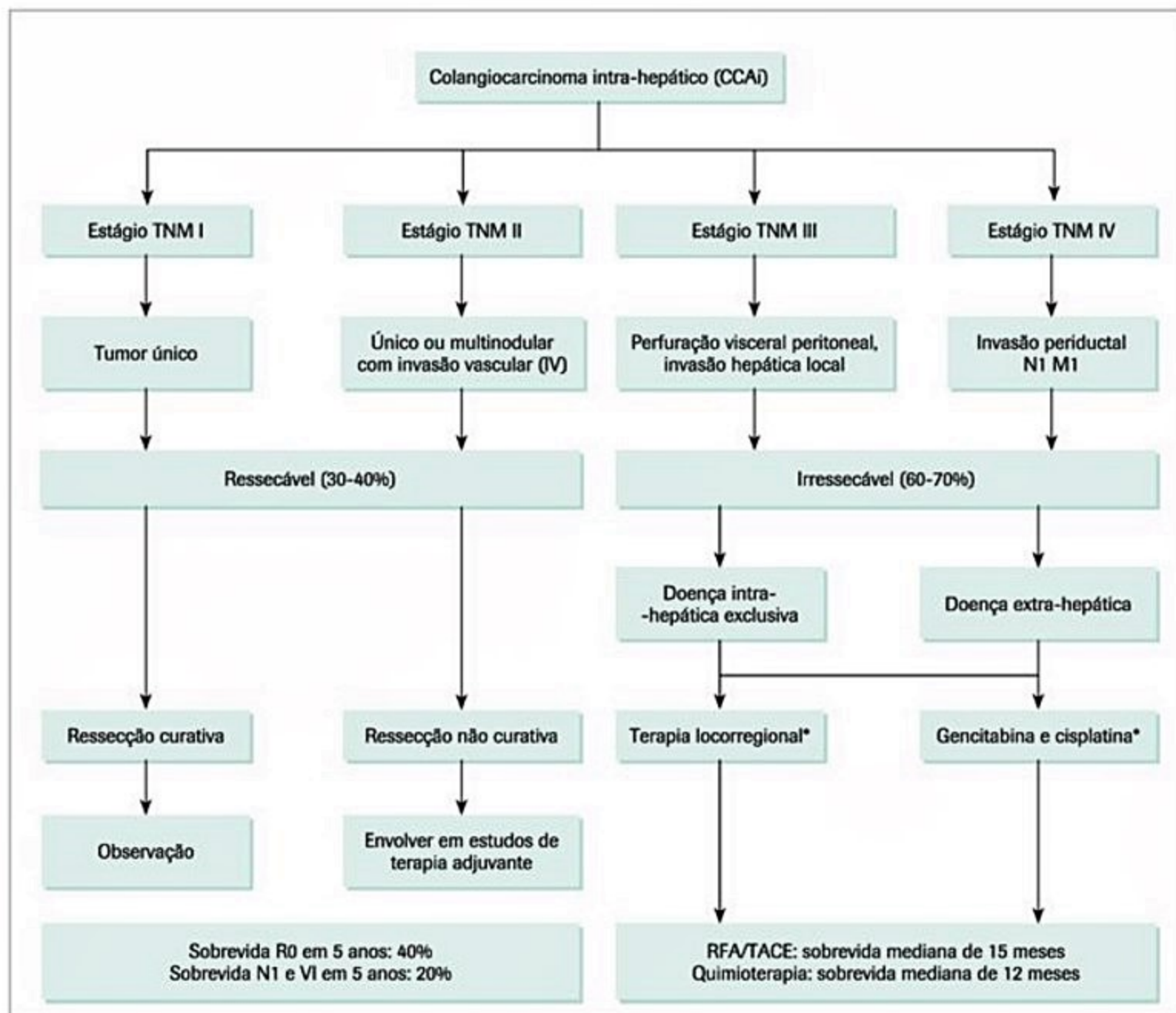



Figura 29. Algoritmo proposto para diversas formas de tratamento, de acordo com os quatros estádios de TNM do colangiocarcinoma intra-hepático.
Adaptado de Bridgewater et al., 2014[77].

naquelas próximas a grandes estruturas vasculares e subcapsulares. Salienta-se que são terapêuticas ainda em evolução. Casos de doença avançada são candidatos a tratamento sistêmico com quimioterapia, geralmente envolvendo gencitabina e cisplatina.

Embora menos frequentes, angiossarcoma, hemangioendotelioma epitelioide, linfoma primário e tumores neuroendócrinos primários devem ser considerados no diagnóstico diferencial de tumores malignos primários do fígado.

Terapias curativas são difíceis em vista da extrema heterogeneidade genética interpessoal e o rápido desenvolvimento de resistência com a evolução genética tumoral.

Metástases hepáticas

As metástases hepáticas são os tumores malignos mais comuns no fígado, já que 35 a 40% dos tumores malignos apresentam esse tipo de disseminação. A doença hepática metastática geralmente está associada a prognóstico ruim. Duas grandes exceções incluem o câncer colorretal (CCR), quando permite ressecção cirúrgica, e as metástases de tumores neuroendócrinos, por apresentarem comportamento menos agressivo.

A procura pelo tumor primário deve ser feita em pacientes que apresentam condição geral aceitável para se submeter a uma ressecção cirúrgica (CCR e tumor neuroendócrino) ou tratamento paliativo. Alguns sintomas podem guiar para a origem do tumor primário como, p.ex., alteração do hábito intestinal ou enterorragia no CCR, icterícia nos tumores pancreáticos e síndrome carcinoide nos tumores neuroendócrinos. Os marcadores tumorais podem ser úteis, mas não são parâmetros definitivos. O antígeno carcinoembrionário (CEA) está aumentado em 90% dos CCR com metástases; o CA-125 pode estar elevado nos tumores de pâncreas ou ovário; o

PSA está elevado nos tumores prostáticos; e ácido 5-hidroxi-indolacético nos tumores carcinoides. Com relação aos métodos de imagem, a TC mostra uma lesão hipovascular com captação característica do contraste, enquanto, em poucos casos, há um contraste hipervascular sugerindo tumor carcinoide, melanoma, hipernefroma ou câncer de tireoide.

Para os casos em que o tumor primário é conhecido, a biópsia é necessária quando há dúvidas sobre a natureza da lesão. Por outro lado, para tumores primários desconhecidos, a biópsia dirigida da lesão é um exame definitivo para esclarecimento do diagnóstico.

O tratamento cirúrgico da doença metastática hepática pode prolongar a sobrevida para CCRm, tumores neuroendócrinos e alguns tumores renais, mas é controversa para a maioria dos outros tumores (Figura 30).

Em pacientes selecionados com CCR (menos de quatro nódulos), a ressecção permite sobrevida de 40% em cinco anos. Para tumores neuroendócrinos, a ressecção pode ser curativa quando o tumor primário também é eliminado.

Tumores hepáticos benignos (Figura 31)

Numerosos algoritmos têm sido propostos[73,74] e, em geral, o achado incidental de uma lesão focal hepática implica prosseguimento da investigação diagnóstica, sobretudo por US com uso de meio de contraste já aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2014, no Brasil[54], ou por abordagem por outros métodos como TC e ou ressonância magnética, além da cintilografia (atualmente, pouco menos requisitada para estes fins). Também destaca-se a *guideline* clínica prática sobre o diagnóstico e o manejo das lesões focais hepáticas do Colégio Americano de Gastroenterologia recém-publicada, como guia prático pautando em pesos e parâmetros do sistema GRADE que gradua de acordo com força de recomendação e nível de qualidade de evidência. É relatado o aumento de descoberta de lesões não suspeitas em pacientes sintomáticos, assim como um significativo incremento em número de exames, como três vezes a TC, quatro vezes a RM, duas vezes a US desde 1996 a 2010[75]. É necessário enfatizar que os componentes críticos da avaliação de lesão focal são baseados em história clínica detalhada, exame físico, testes radiológicos e patológicos.

A seguir, estão elencadas as lesões focais benignas mais frequentes na prática da clínica da hepatologia, chamando a atenção para pontos relevantes epidemiológicos como clínico-anatomorradiológicos.

Hemangioma

O hemangioma cavernoso é o tumor hepático benigno mais comum, sendo encontrado em 3 a 20% das autópsias. A frequência de casos clinicamente relevantes oscila em torno de 0,7 a 1,5%, como neste trabalho evolutivo em US[76]. A lesão é provável, uma malformação con-

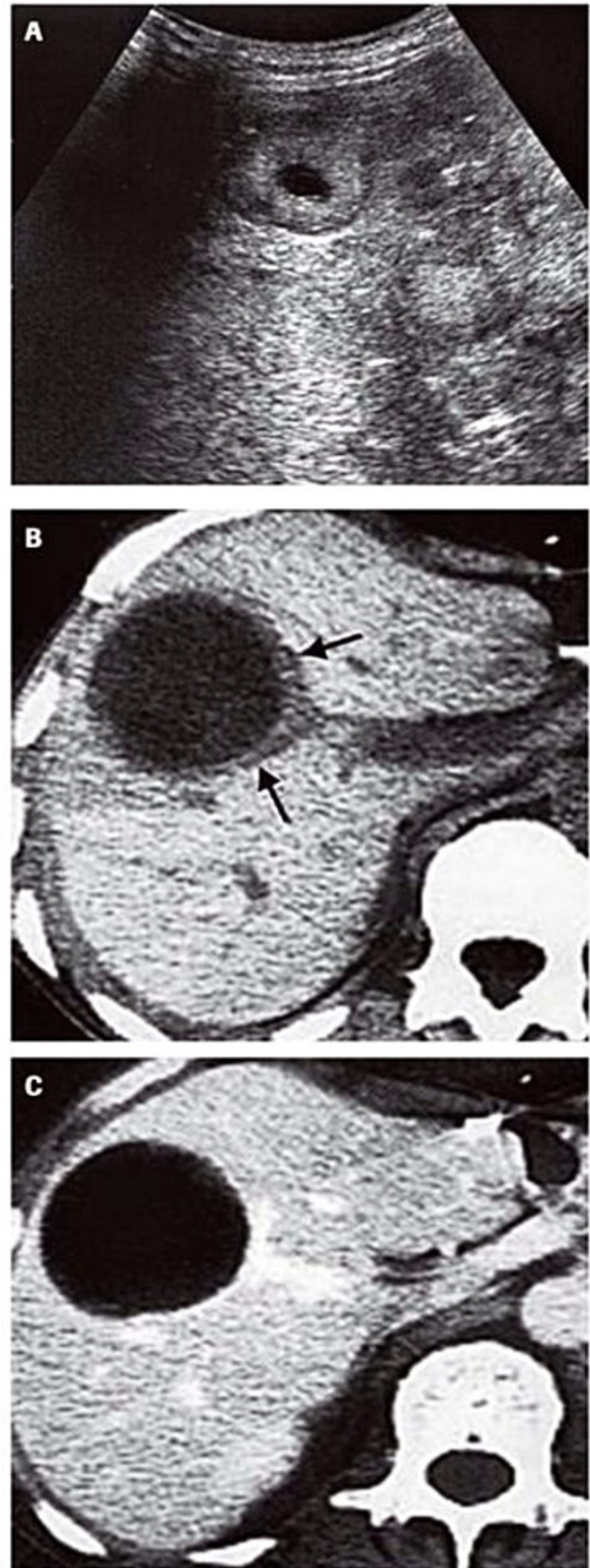



Figura 30. **(A)** Tomografia computadorizada evidencia lesão focal hipodensa, sem realce após a injeção de contraste. Observa-se espessamento de parede na fase sem contraste; **(B)** e **(C)** metástases hepáticas: à US destaca lesão maior complexa sólida, levemente ecogênica, com foco.

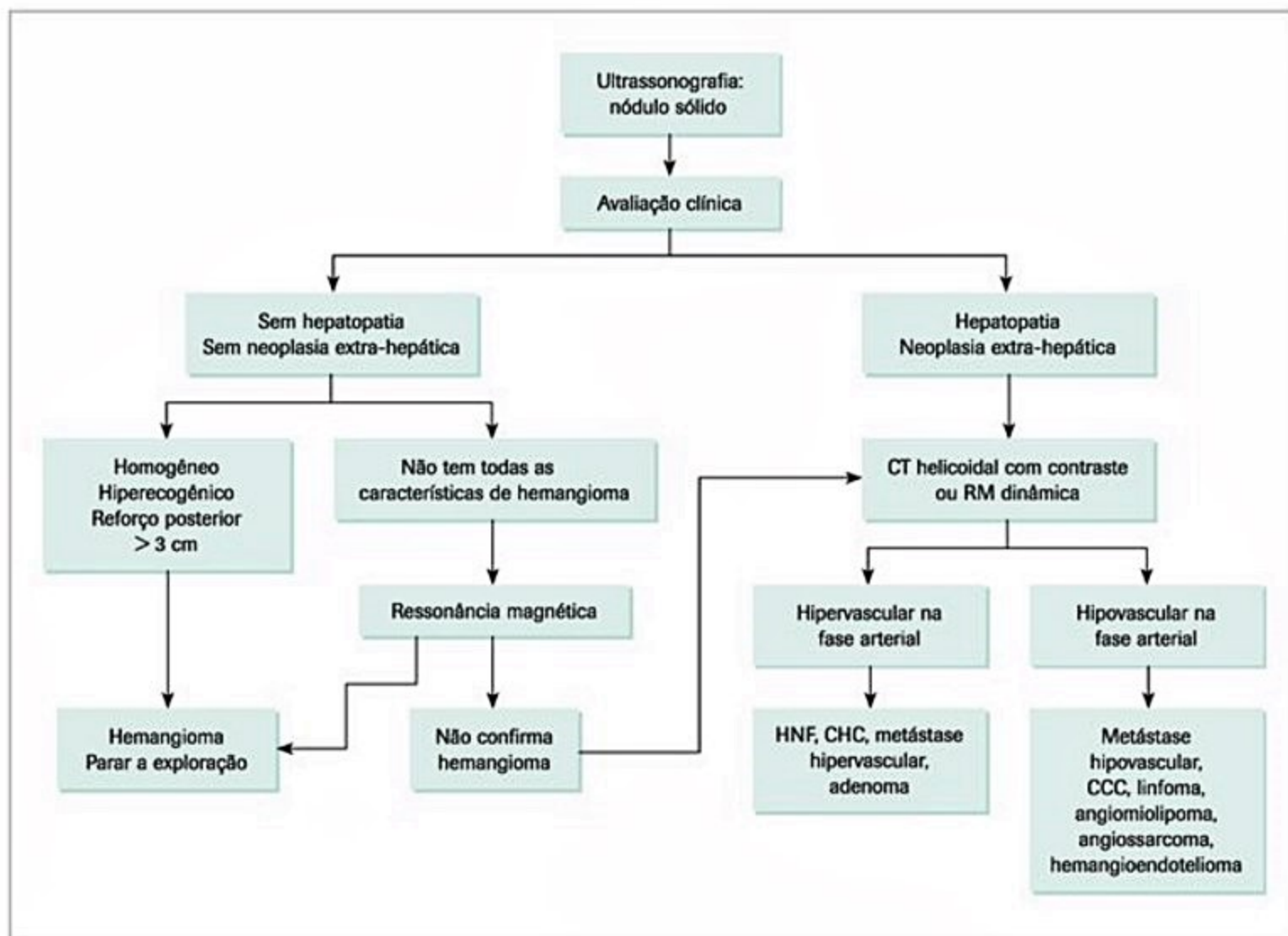



Figura 31. Avaliação de um nódulo hepático sólido.
HNF: hiperplasia nodula focal; CHC: carcinoma hepatocelular; CCC: colangiocarcinoma.

gênita que se desenvolve inicialmente com o crescimento do fígado e, depois, por ectasia.

Epidemiologia

O hemangioma cavernoso se apresenta em todas as idades, mas é mais frequente na terceira, quarta e quinta décadas de vida. Os relatos sugerem que o hemangioma seja mais frequente em mulheres que em homens (4:1 a 6:1). Sua patogênese não é bem conhecida. Alguns tumores têm receptores para estrógenos e o crescimento acelerado tem sido observado nas situações de hiperestrogenismo: puberdade, gravidez e uso de anticoncepcional oral. Esses achados sugerem que o efeito hormonal possa ser um dos mecanismos patogenéticos.

Aspectos clínicos

Os hemangiomas são, em grande parte, pequenos e assintomáticos e permanecem estáveis ao longo do tempo. E, geralmente, diagnosticados acidentalmente.

Os casos sintomáticos, presentes em 11 a 14% de todos os casos de hemangiomas, como dor em hipocôndrio direito ou sensação de massa em epigástrio ocorrem em função das suas dimensões[55]. São manifestações clínicas secundárias a pressão ou o deslocamento de estruturas adjacentes à lesão ou, raramente, infarto parcial. Nesses casos, o acompanhamento pode ser semestral ou anual. Outros sintomas são saciedade precoce, náuseas e vômitos em lesões localizadas em lobo esquerdo. Raramente, os hemangiomas se rompem. Geralmente, a única alteração no exame físico é a presença de hepatomegalia[77]. A síndrome de Kasabach-Merritt é uma entidade clínica rara com trombocitopenia e coagulopatia intravascular disseminada, associada ao hemangioma gigante. Esses pacientes apresentam-se com dor no andar superior do abdome e sangramento devido à coagulopatia de consumo, que habitualmente é desencadeada por um procedimento cirúrgico ou odontológico[78].

Diagnóstico

À US, o hemangioma tipicamente se apresenta como uma lesão focal hiperecoide, homogênea, lobulada e bem delimitada, podendo também apresentar no interior áreas lacunares hipoecoides em razão de hemorragia, fibrose e calcificação. Geralmente, quando a lesão aumenta em tamanho, em tese resulta de ectasia progressiva e não por hiperplasia ou hipetrofia, o padrão se torna mais complexo, dificultando o diagnóstico (Figura 32).

Os padrões característicos à TC com contraste são: (1) em fase precoce: realce da periferia do tumor; (2) pro-

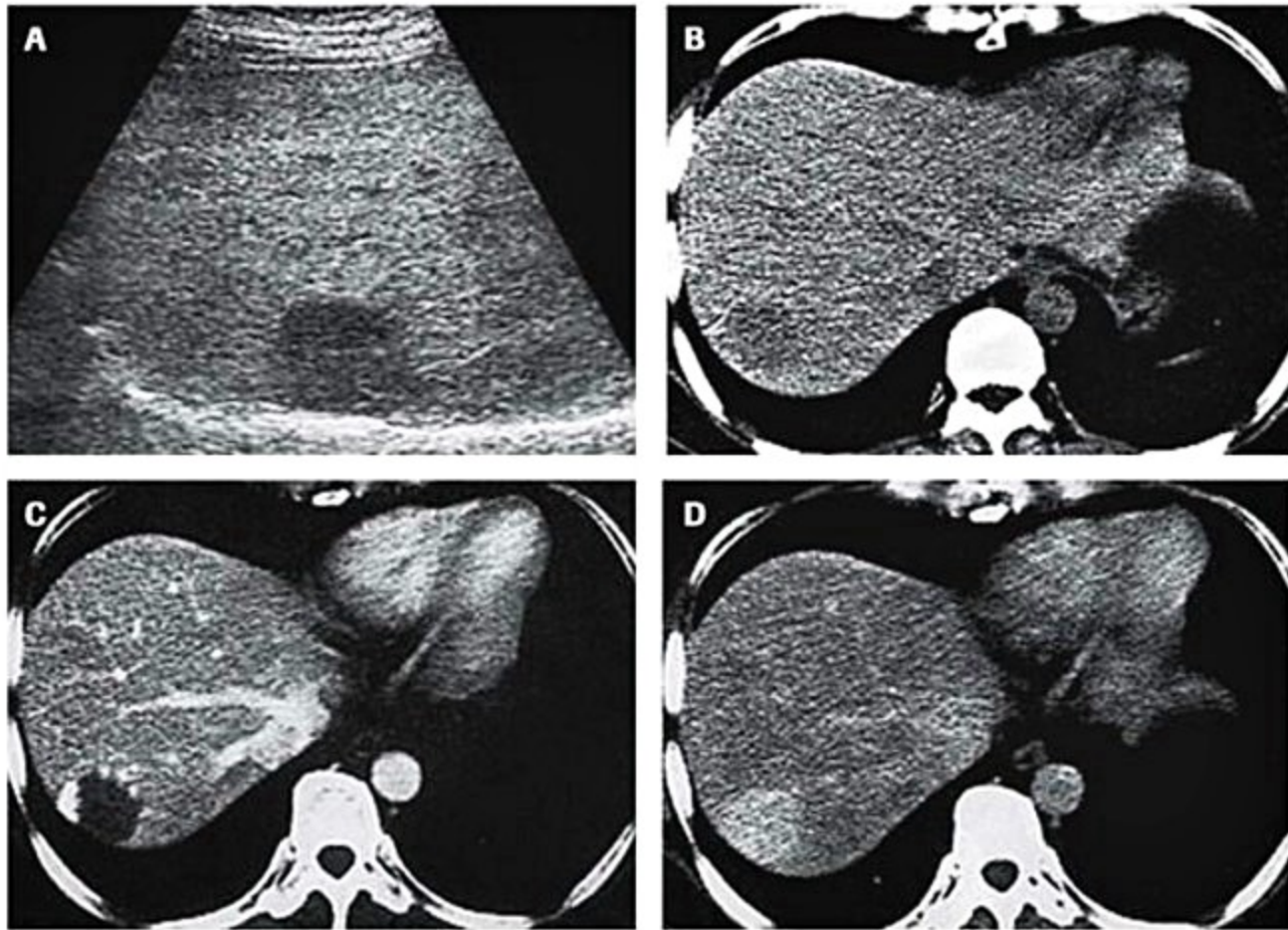



Figura 32. Aspecto radiológico do hemangioma hepático: por meio da ultrassonografia, visualiza-se nódulo hipoecoide em fígado hiperecogênico em grau moderado (pela esteatose hepática). À tomografia computadorizada, lesão focal hipodensa em SVII, com realce periférico globuliforme, de enchimento centrípeto em tempo real e enchimento completo decorridos 5 minutos da injeção do meio de contraste de solução com iodo; **(A)** ultrassonografia; **(B)** tomografia computadorizada (TC) sem contraste; **(C)** TC – fase pré-equilíbrio; **(D)** TC – fase tardia.

gressivas: realce centrípeto em direção ao centro da lesão (fenômeno de enchimento); (3) nas fases tardias: lesão levemente hiperdensa comparada ao parênquima hepático ao redor, depois de cerca de 10 minutos (Figura 33).

A RM apresenta maior especificidade e um importante papel no diagnóstico de hemangiomas pequenos. Ele se apresenta com lesão hipossinal em imagem ponderada de T1 e hipersinal em imagem ponderada de T2. A arteriografia hepática é outro exame auxiliar, inicialmente ele se apresenta com áreas de opacificação irregular na periferia e o material do contraste persiste nesses lagos após o esvaziamento arterial. O SPECT (*single photon emission computed tomography*) com hemácias marcadas com tecnécio tem sensibilidade e especificidade semelhante à da RM somente quando o hemangioma é maior que 3 cm e próximo à superfície hepática. Em razão do risco de sangramento, deve-se evitar a biópsia hepática percutânea com agulha, na suspeita de hemangioma cavernoso. Além disso, esse exame apresenta valor diagnóstico limitado.

Patologia

Os hemangiomas geralmente estão localizados na região subcapsular do lobo hepático direito, únicos ou múltiplos, com dimensões que variam entre 1 e 20 cm. Quando grandes são reconhecidos como hemangioma cavernoso gigante; alguns autores relatam nível de corte a partir de 4 ou 5 cm ou até 10 cm. Macroscopicamente, é um tumor bem delimitado, raramente encapsulado e de coloração escura. Microscopicamente, os hemangiomas são provenientes das células endoteliais dos vasos sanguíneos e consistem de múltiplos grandes canais vasculares, recobertos por uma única camada de células endoteliais e sustentados por septos fibrosos. O suprimento sanguíneo vem da artéria hepática[79].

Tratamento

O acompanhamento com imagem não é requerido nos casos clássicos. Pacientes assintomáticos com hemangioma gigante podem necessitar de monitorização mais frequente, assim como pacientes sintomáticos. E, indicações de tratamento são raras e incluem: presença de sintomas graves, complicações e incapacidade de excluir malignidade. O tratamento inclui enucleação cirúrgica, ressecção, irradiação hepática e transplante.

Hiperplasia nodular focal

Epidemiologia e patogênese

A hiperplasia nodular focal (HNF) é o segundo tumor sólido benigno mais comum do fígado e a prevalência em autópsia varia entre 0,3 e 3%[75] e uma proporção mulher:homem de 6 a 8:1.

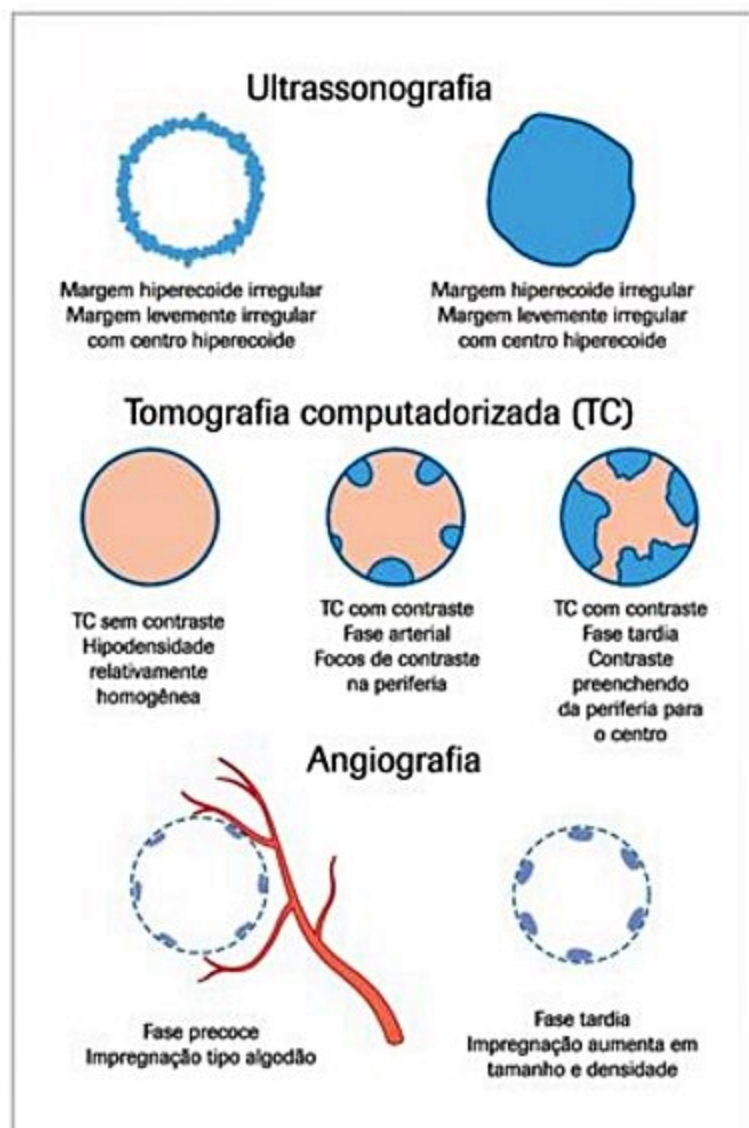



Figura 33. Características radiológicas do hemangioma hepático.
Adaptada de Takayasu e Okuda[88].

A patogênese da HNF não é bem conhecida. Atualmente, considera-se como uma resposta hiperplásica, não neoplásica a uma má-formação congênita[79].

Histologicamente, HNF é definida como um tumor que consiste de hepatócitos com aspecto benigno ocorrendo no fígado normal ou quase normal.

A maioria dos investigadores concorda que o uso de anticonceptivo oral não induz à formação de HNF, mas pode agir acelerando o crescimento de um tumor já formado. A HNF geralmente se apresenta como um nódulo solitário, menor que 5 cm, próximo à superfície hepática, embora grandes massas de até 15 cm já tenham sido relatadas.

Apresentação clínica

Embora a HNF possa atingir mais de 10 cm de diâmetro, os pacientes são raramente sintomáticos. Os sintomas como dor epigástrica ou no quadrante superior direito do abdome são encontrados em menos de um terço dos pacientes, e a dor geralmente não é aguda. A ruptura espontânea levando à hemorragia é extremamente rara.

A maioria dos pacientes apresenta exame de função hepática normal. Por causa do curso benigno da HNF, a distinção entre este e outros tumores hepáticos, como adenoma, CHC e metástases hipervasculares, é importante para tratamento e seguimento apropriados.

Diagnóstico

A presença da cicatriz central é o achado mais característico nos exames de imagem. US é geralmente o primeiro método de imagem que identifica a lesão hepática focal, mas HNF não é bem caracterizada por esse exame. Há apenas uma pequena diferença de ecogenicidade entre HNF e o parênquima ao redor. A US com Doppler pode detectar a vascularização na suspeita de HNF, em padrão de roda raiada. O uso de US-CE, o SonoVue™ é uma especial ferramenta de diagnóstico em razão da confirmação da distribuição dos vasos com fluxo de padrão centrífugo nos septos irradiados a partir da cicatriz central.

Na TC e RM, a HNF apresenta padrões típicos (Figura 34). Na TC multifásica, a HNF é geralmente homogênea e isoatenuante com o fígado normal antes da injeção do contraste. Na fase arterial tardia, HNF apresenta realce homogêneo típico e cicatriz central hipodensa.

A presença de septos irradiando da cicatriz central é pouco frequente, mas bem típica. Na fase portal, HNF aparece isoatenuante em relação ao parênquima e pode ser difícil detectar.

Na RM, apresenta-se levemente hipointensa em T1 (raramente, é hiperintensa em relação ao parenquima adjacente, como nos adenomas) e hiperintensa em T2. A cicatriz central, habitualmente, é hiperintensa em T2. Nas fases com contraste, as características são semelhantes à da tomografia computadorizada. O recente contraste hepatoespecífico com ácido gadoxético demonstra sua captação na fase hepatobiliar com padrão iso ou hiperintenso.

Na cintilografia com enxofre coloidal, o HNF apresenta-se normocaptante (30%), hipercaptante (30%) e hipocaptante (30%) em relação ao fígado normal. A presença de captação intensa é um achado muito específico de HNF (Figura 35). O adenoma, geralmente, apresenta-se hipocaptante. Se todos os exames de imagem falham em fechar o diagnóstico, deve-se proceder ao exame histológico.

Patologia

À macroscopia, a HNF é geralmente um tumor bem delimitado, globular, lobulado, mas não encapsulado. As características histológicas incluem cicatriz central densa e estrelada e presença de septos que se irradiam da cicatriz central. Os septos dividem o tumor em vários nódulos. Microscopicamente, essa cicatriz é composta de dúctulos biliares, proliferação de colangiócitos com infiltrado inflamatório ao redor, malformação dos vasos incluindo artérias e capilares, mas não vasos portais. Todos esses ductos biliares proliferados são de origem hepatocelular, e não da árvore biliar. O parênquima hepático entre o septo apresenta arranjo normal, composto de hepatócitos, sinusoides e células de Kupffer.

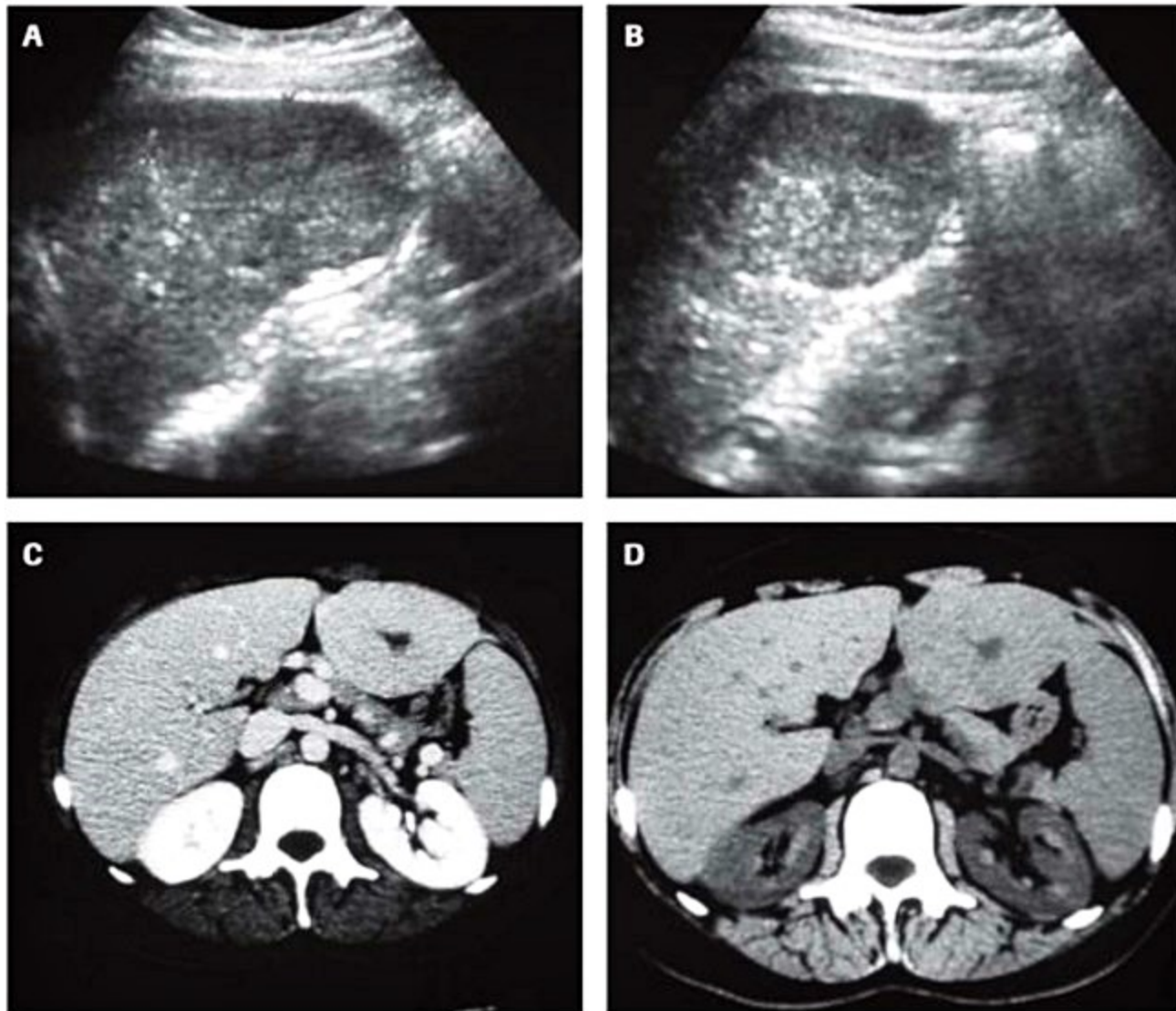



Figura 34. Hiperplasia nodular focal; **(A)** e **(B)** em ultrassonografia, com nódulo quase isoecoide, que abaula a superfície inferior do segmento lateral do lobo esquerdo, tênue septo ecogênico no interior e leve limite com parênquima preservado adjacente; **(C)** e **(D)** tomografia computadorizada sem contraste evidenciando cicatriz central hipodensa e estudo dinâmico incompleto, na fase de equilíbrio demonstrando ainda mais a cicatriz central.

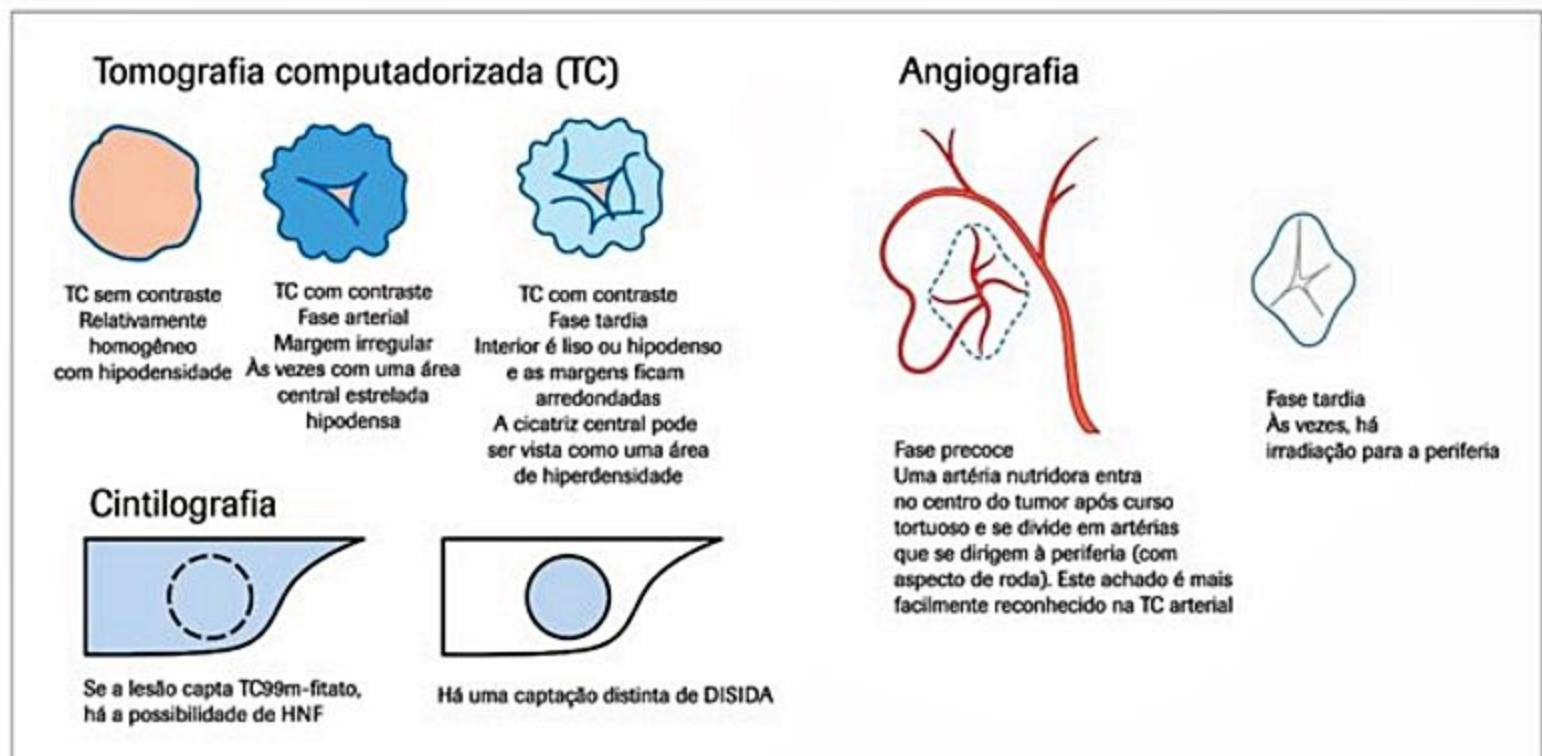



Figura 35. Características radiológicas da hiperplasia nodular focal.
Modificada de Takayasu e Okuda[86].

Tratamento

Em pacientes assintomáticos com HNF, o tratamento habitualmente inclui acompanhamento para observar o desenvolvimento de sintomas e controle com US para demonstrar o crescimento do tumor. A maioria dos casos ressecados deve-se à natureza incerta do tumor, presença de sintomas, suspeita de metástases em pacientes previamente operados por doenças malignas. Quando a ressecção cirúrgica não é possível, o HNF pode ser tratado com embolização transarterial.

Adenoma hepático

Epidemiologia e patogênese

O adenoma hepático é um tumor hepático raro, com frequência entre 0,007 a 0,012% na população[75]. Estima-se ser dez vezes menos frequente que o HNF e, patologicamente, é caracterizado pela proliferação benigna de hepatócitos. Assim como na HNF, o adenoma também ocorre predominantemente no sexo feminino, na proporção de 4:1.

A patogênese do adenoma parece estar mais claramente associada com o uso de anticoncepcionais orais. O adenoma era extremamente raro antes da introdução dos anticoncepcionais orais, na década de 1960. Depois desse período, a incidência do adenoma aumentou consideravelmente, ocorrendo com mais frequência em pacientes com história de uso prolongado e altas doses de estrógeno.

A retirada dos anticoncepticonais orais está relacionada com a regressão do tumor, embora possa levar vários meses. Além deles, o uso de medicações esteroides contendo anabolizantes também pode aumentar a incidência, o número e o tamanho dos adenomas. Outro grupo de risco inclui pacientes com doença de depósito de glicogênio. Nesses, os adenomas têm mais chance de ser múltiplos e sofrer transformação maligna.

Aspectos clínicos

A maioria dos pacientes com lesões pequenas é assintomática. Grandes adenomas podem causar a sensação de desconforto no quadrante superior direito. O adenoma apresenta importância clínica pela tendência de ruptura espontânea e hemorragia. Portanto, a dor abdominal aguda e hemorragia intraperitoneal catastrófica não são incomuns do adenoma. Raros casos de transformação maligna também já foram relatados, principalmente em pacientes com tumores grandes e múltiplos. Na ausência de malignidade, a alfafetoproteína sérica e a função hepática estão, geralmente, normais.

Diagnóstico

À US, os adenomas têm aspecto variável e inespecífico. Variados padrões de ecogenicidade podem ser demonstrados tais como hipoecoide, hiperecoide e misto refletindo celularidade homogênea ou teor de gordura ou em associação com hemorragia e ou necrose (Figura 36).

À RM, o sinal do adenoma também é variável e em fase ponderada de T1, pode ter hipersinal entre 35 a 77% dos casos (Figura 37). O realce periférico com progressão centrípeta, geralmente, é visto refletindo a presença de grandes vasos nutridores subcapsulares. Ao contrário da HNF, o adenoma é mais heterogêneo em decorrência de hemorragia intratumoral, necrose e componente de gordura à TC. O adenoma apresenta realce precoce por causa do rico suprimento arterial.

Atualmente, em razão do uso de meios de contraste na US e na RM, o diagnóstico diferencial entre adenomas e hiperplasia nodular focal tornou-se uma realidade mais concreta. Ou seja, contraste hepatoespecífico, como o ácido gadoxético, não é absorvido na fase hepatobiliar e a lesão se apresenta hipointensa, sem captação (Figura 38). A cintilografia hepática com enxofre coloidal demonstra a lesão hipocaptante ou não captante também refletindo número ou função diminuída das células de Kupffer.

Patologia

O diagnóstico patológico de nódulos benignos hepatocelulares tem sido beneficiado pela contribuição da biologia molecular. A classificação do genótipo permite a diferenciação entre a hiperplasia nodular focal e o adenoma, assim como a identificação de vários subtipos do adeonoma, tais como HNF1A-mutado (H-HCA) presente em 35% dos casos, betacatenina-mutato HCA (b-HCA) presente em 10% dos casos e inflamatório HCA (IHCA) presente em 55% dos casos. Essa identificação implica o reconhecimento do prognóstico, em termos de transformação maligna para HCC e o risco hemorrágico. Consequentemente, é importante que o patologista diferencie esses casos pelas amostras de tecido obtidas pela biópsia hepática[80].

Macroscopicamente, os adenomas são geralmente solitários (70 a 80%), bem delimitados, arredondados, não encapsulados, mas frequentemente formam pseudocápsulas por comprimir o tecido hepático adjacente.

Apresentam coloração amarelada com diâmetro variando entre 5 e 15 cm, medindo, em raras ocasiões, até 30 cm. Pode-se observar gordura intratumoral, necrose, hemorragia e grandes vasos subcapsulares. Microscopicamente, o adenoma inclui várias placas de células que lembram hepatócitos normais, que são separados por sinusoides dilatados. Esses sinusoides são permeados por artérias nutridoras, que contribuem para a hipervascularização do adenoma. A presença de hipervascularização, tecido conectivo frouxo, ausência de cápsula verdadeira e localização subcapsular explica a propensão à ruptura e ao sangramento. O adenoma não contém ductos biliares, um achado histológico importante que o distingue da HNF. As células de Kupffer podem estar presentes, mas geralmente em pequena quantidade.

Tratamento

Em razão do risco de ruptura espontânea ou transformação maligna, o adenoma deve ser diagnosticado e, nesse caso, estabelece-se como primeira indicação de tratamento a ressecção cirúrgica. Especialmente em adenomas pequenos (< 5 cm), a descontinuação do estrógeno e seguimento com US pode ser uma alternativa clínica. Outros tratamentos incluem enucleação cirúrgica, trans-

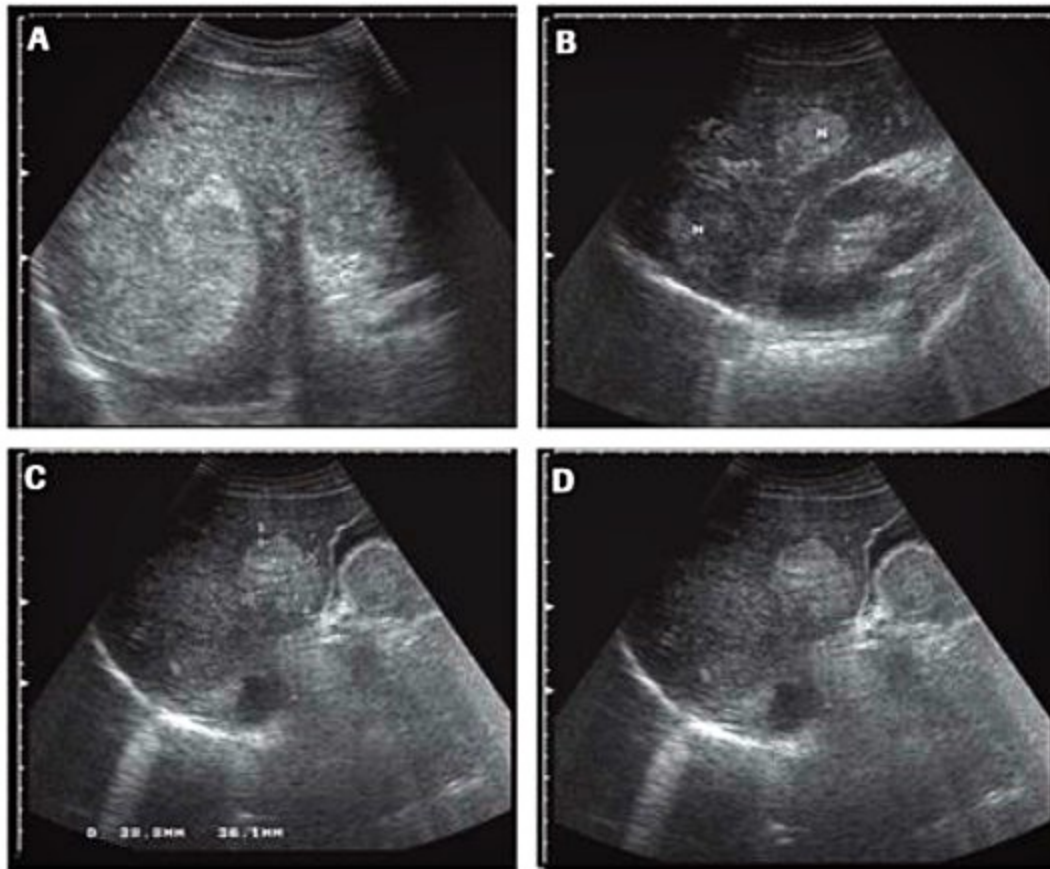



Figura 36. Paciente de 31 anos, do sexo masculino, portador de HIV e do vírus da hepatite C apresenta quatro nódulos hiperecogênicos, que a biópsia comprovou ser adenoma hepático; **(A)** a maior lesão hiperecogênica em SVI mede 60 mm. **(B)** nódulos hiperecogênicos em SVII/VI menores que 20 mm; **(C)** e **(D)** nódulo hiperecogênico perivesicular SV (38 X 36 mm).

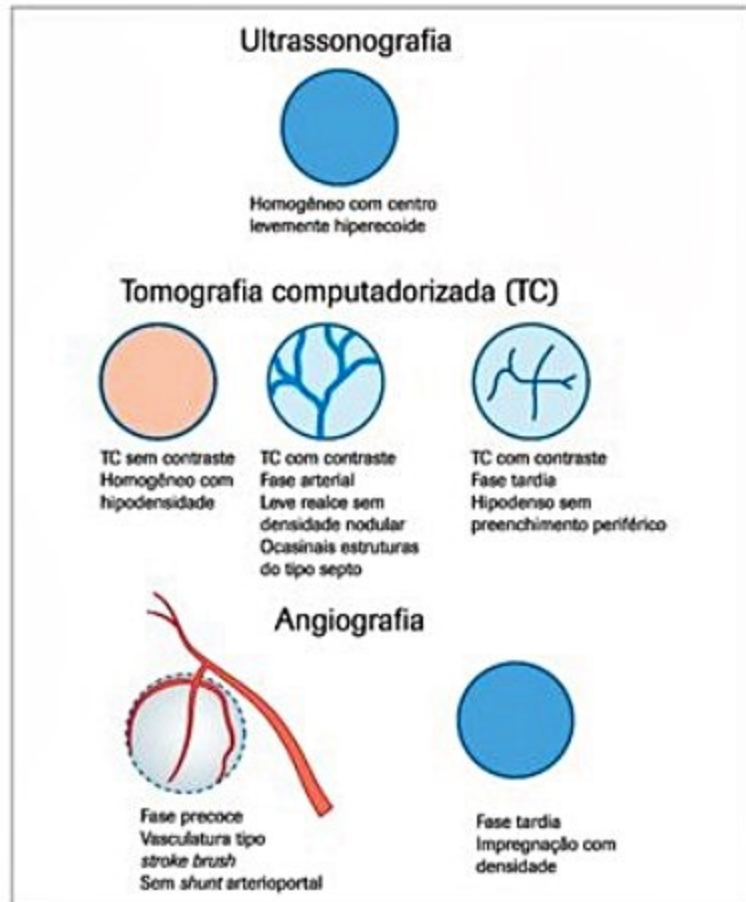



Figura 37. Adenoma hepático representado pela ultrassonografia como nódulo levemente hiperecogênico. À tomografia computadorizada com realce arterial na fase arterial e à cintilografia, verifica-se área focal hipercaptante no DISIDA e hipocaptante no enxofre coloidal. Adaptada de Takayasu e Okuda[38].

plante e embolização arterial hepática, que também é uma opção de tratamento efetiva nos casos de hemorragia aguda. O transplante hepático é indicado para pacientes com adenomas difusos ou multifocais.

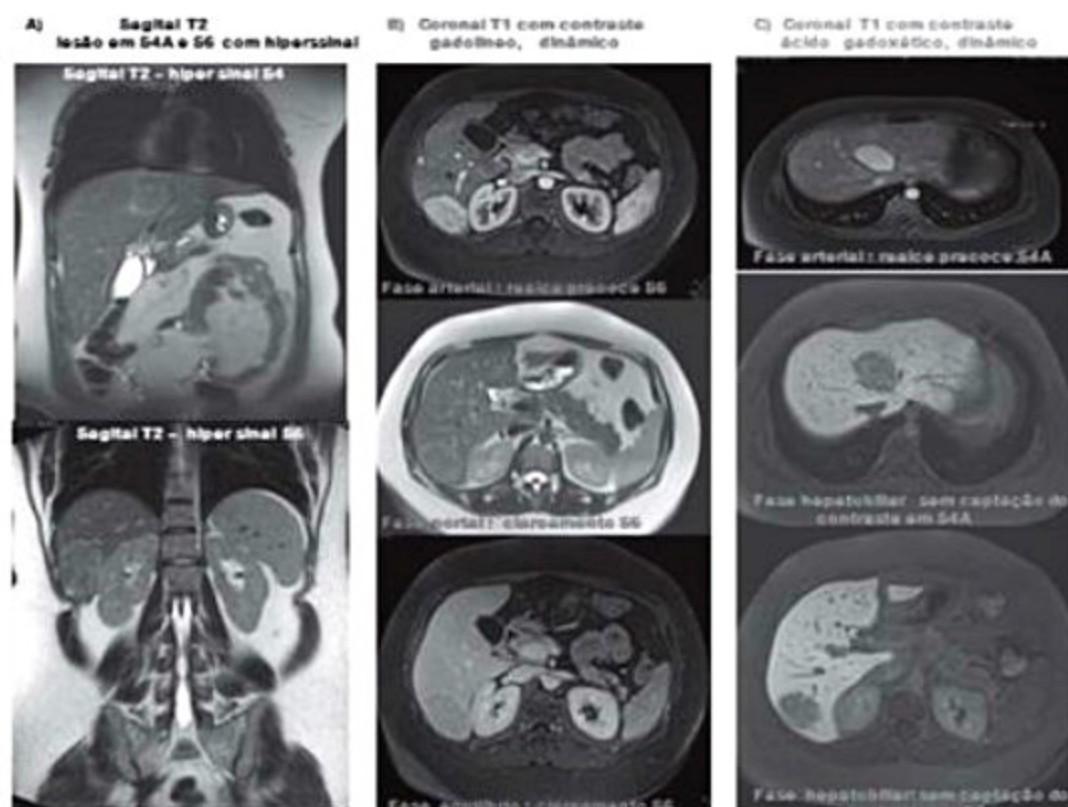
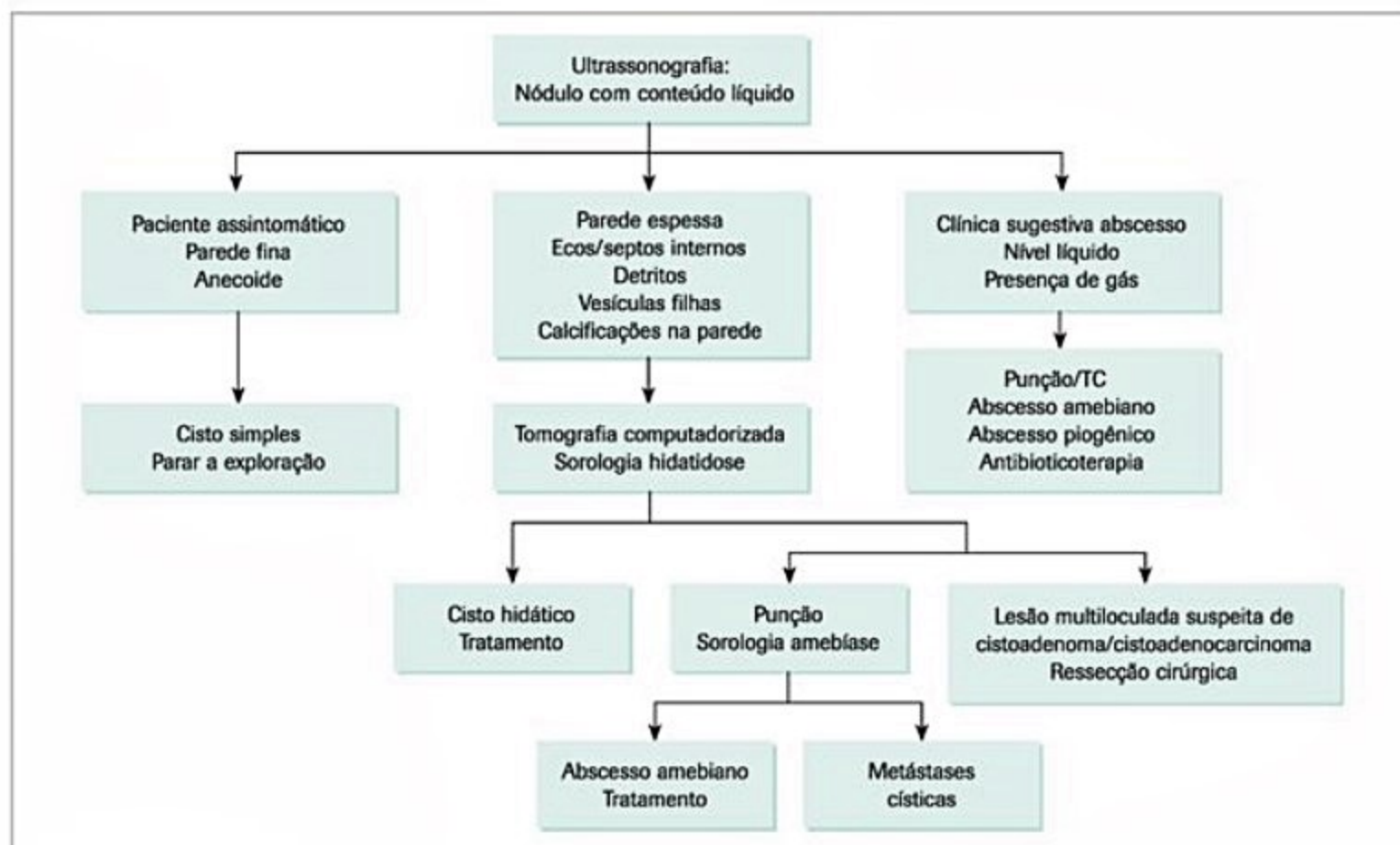
Lesões císticas (Figura 39)

Cisto simples

Cisto hepático simples é uma lesão congênita que afeta 2 a 7% da população. Geralmente, é uma lesão única com conteúdo seroso, recoberto por epitélio de tipo biliar cuboide, sem comunicação com os ductos biliares.

Frequentemente, os cistos são diagnosticados incidentalmente. Habitualmente, os pacientes são assintomáticos e, genericamente, os cistos simples que se tornam sintomáticos apresentam-se maiores que 5 cm.

Podem causar efeito de massa com dor no hipocôndrio direito. Raramente, aparecem outras complicações, como hemorragia intracística e infecção. Comumente, os cistos hepáticos podem ser diagnosticados por US. À TC e à RM, o cisto apresenta atenuação da água, com parede imperceptível ou muito fina, sem septação.

A maioria dos casos é tratada conservadoramente. O tratamento preferido para os casos sintomáticos é aspiração percutânea guiada por US ou TC seguida pela escleroterapia com álcool. O tratamento cirúrgico é indicado se houver dificuldade em excluir malignidade ou quando houver comunicação com a árvore biliar ou mesmo infecção.

■ **Figura 38.** Caso clínico: mulher, 28 anos com achado incidental pela US de duas lesões hipoecoides em S4A e S6 (5 cm), em fígado aumentado e com leve aumento da ecogenicidade. A RM demonstrou presença de 10 lesões, duas ≥ 5 cm em S4A e S6, e as outras ≤ 1 cm. Apresentam-se com hipersinal em imagens ponderadas T1 e T2, após a injeção de gadolíneo, realce arterial precoce, intenso e homogêneo e clareamento portal e equilíbrio. Após o uso do contraste ácido gadoxético, observaram-se o realce arterial precoce e a ausência de captação de contraste na fase hepatobiliar em todas as lesões, compatível com adenomas múltiplos. O estudo com contraste de US por SonoVue demonstrou enchimento rápido, precoce e homogêneo sem clareamento evidente depois de 3 minutos. O estudo pela cintilografia com Disida demonstrou captação tardia de contraste e hipocaptação nas lesões maiores depois do uso do estanho coloidal.
RM: ressonancia magnética; US: ultrassonografia.

■ **Figura 39.** Avaliação de nódulo com conteúdo líquido.
TC: tomografia computadorizada.

Abscesso hepático

Abscesso hepático piogênico é causado por microrganismos como resultado de colangite da obstrução de ductos biliares (40% dos pacientes) ou bacteremia portal secundária a infecções gastrointestinais, como diverticulite ou apendicite.

A suspeita clínica é baseada na presença de mal-estar generalizado, anorexia, dor em hipocôndrio direito, febre e leucocitose. A TC mais característica permite a confirmação diagnóstica por achado de várias lesões císticas com halo perilesional com realce no estudo dinâmico, ocasionalmente com gás dentro (Figura 40). A hemocultura é positiva em 60% dos casos. O tratamento inclui antibioticoterapia e drenagem percutânea ou cirúrgica[74].

O abscesso amebiano também deve ser tratado nessa seção. As manifestações clínicas são similares, mas eles se desenvolvem em pessoas com epidemiologia positiva para amebíase. Os métodos de imagem não podem diferenciar o abscesso piogênico do amebiano, mas os exames sorológicos podem e são positivos em 90% dos pacientes. O tratamento de escolha é o metronidazol, mas a drenagem deve ser considerada em casos refratários.

Cisto hidático

O cisto hidático ou cisto equinococo ainda é endêmico em certas partes do mundo, sendo causado pelo cestoide *Echinococcus granulosus*. Os humanos se infectam pela ingestão de ovos do parasita, por meio do contato com ovelhas, pacas, gatos, cachorros e gado contaminado ou por água e comida contaminadas. O parênquima hepático filtra a maioria dos embriões e aqueles que não são destruídos se transformam em cistos pequenos que crescem com o tempo. Dependendo da condição do parasita e da reação do hospedeiro, o cisto pode degenerar e eventualmente colapsar, deixando uma área de calcificação no fígado. Depois do envolvimento hepático inicial, podem ser detectadas a extensão local e a disseminação metastática para pulmões, cérebro, ossos e olhos.

Microscopicamente, o cisto hidátido é composto de três camadas: pericisto externo, que corresponde ao tecido hepático comprimido; endocisto, camada germinal interior; e ectocisto, uma membrana fina translucente. A maturação do cisto é caracterizada pelo desenvolvimento de cistos-filhos na periferia como resultado de invaginação do endocisto. Calcificações periféricas são comuns, tanto nos cistos viáveis quanto não viáveis.

A maioria dos pacientes é assintomática, mas alguns podem apresentar dor abdominal, febre ou hepatomegalia. Choque anafilático pode ocorrer em decorrência da ruptura dos cistos na cavidade peritoneal.

Outros achados que podem facilitar o diagnóstico são eosinofilia, testes sorológicos positivos e imagens radiológicas.

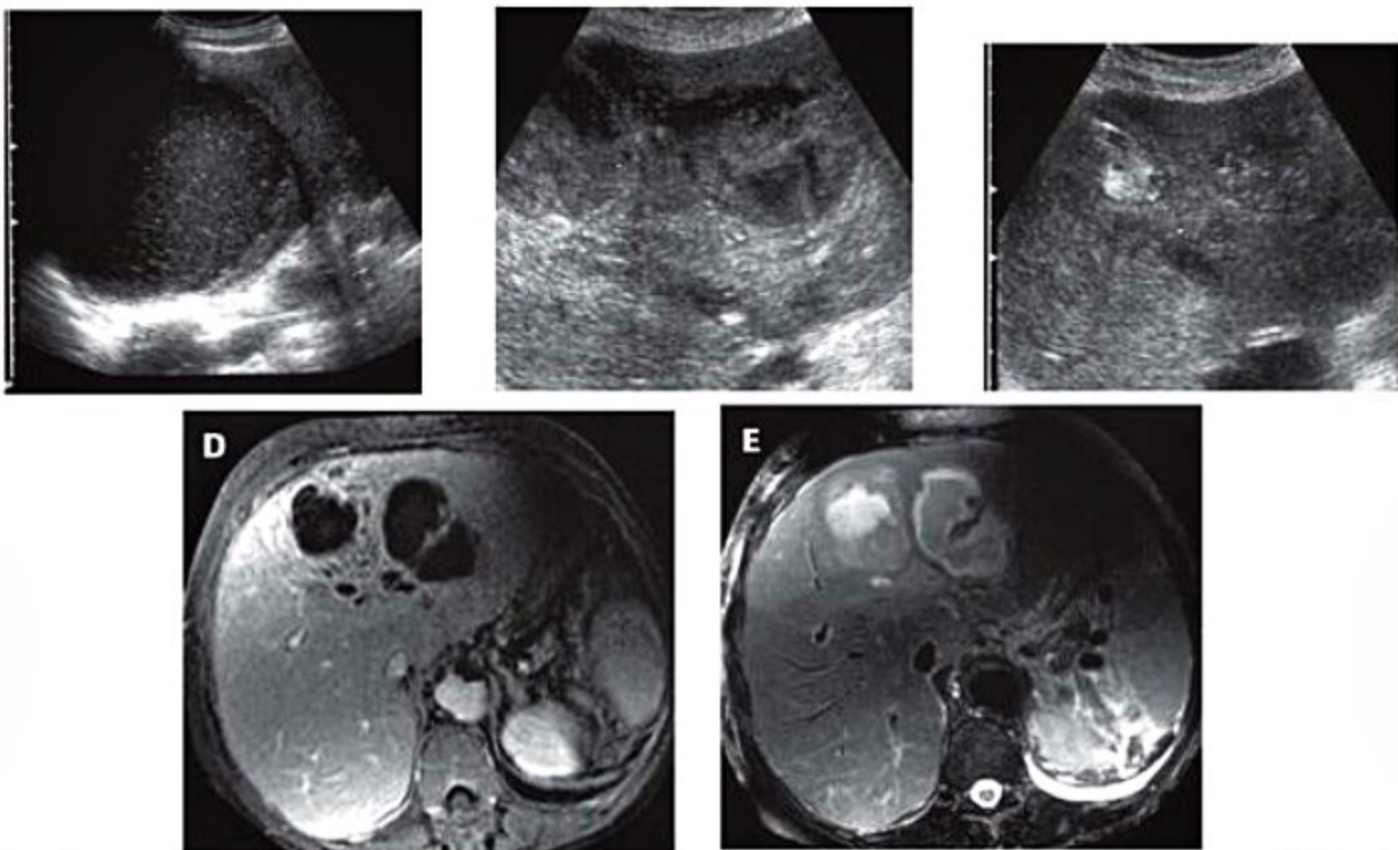



Figura 40. Abscessos piogênicos. Diagnósticos por ultrassonografia; **(A)** caso 1 – lesão complexa em SVII, junto à cúpula diafragmática, com ecos móveis em tempo real e paredes espessa; **(B)** e **(C)** caso 2 – dois abscessos que se apresentavam como lesões complexas hipoecoides, quase sólidas, com áreas parcialmente mais líquidas em lobo esquerdo; **(D)** RM T1. E: RM T2. Pela ressonância magnética, caracterizou-se o comportamento cístico, evidenciando-se hipersinal em sequência ponderada T2. Observaram-se a importante redução do volume das lesões e a mudança do padrão de textura no 4º pós-operatório de drenagem dessas coleções purulentas.
Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Marta Deguti.

À US e à TC, os cistos hidátidos aparecem como lesões bem delineadas e paredes distintas que podem ser tensas compatível com atividade da doença, ou em favo de mel sugerindo atividade intermediária ou então, calcificadas caracterizando doença inativa. Com outras palavras, com margens finas e tensas ou com mobilidade perceptível ou calcificadas, presença de septações intra-hepáticas e ou de cistos-filhos. São apresentações que podem ser resumidas como cistos simples, complexos e sólidos.

As imagens de RM demonstram claramente as três camadas. O pericisto é visto como uma margem hipointensa em T1 e T2. A matriz hidátida aparece hipointensa em T1 e hiperintensa em T2. Nas imagens com contraste, os componentes sólidos são pouco realçados. O tratamento com albendazol ou mebendazol sozinho nem sempre é efetivo, mas pode ser usado como terapia inicial com o objetivo de "esterelizar" o cisto e/ou adjuvante. O tratamento cirúrgico pode ser curativo, se todo o cisto for removido. Cuidado especial deve ser tomado para não derramar o líquido durante a cirurgia pelo risco de reação anafilática. Tratamentos laparoscópicos, como drenagem simples ou pericistectomia, são relatados como seguros e efetivos.

Cisto de *Toxocara canis*

A toxocaríase é uma doença parasitária causada por larvas de duas espécies, a *canis* de cachorro e menos comumente a *cati*, de gatos. Pesquisadores brasileiros têm importante contribuição sobre o conhecimento da epidemiologia dessa parasitose no Brasil[81]. Pode ter apresentação visceral, também conhecida como larva migrans visceral ou ocular. É considerada uma das infecções parasitárias neglegenciadas e, por isso, alvo de ação pública sanitária pelo Centro de Controle Doença dos Estados Unidos (CDC). É de difícil diagnóstico e os sintomas quando presentes são similares a outras infecções. Na suspeita, deve-se pesquisar anticorpo IgG no soro, para *toxocara canis*, e se positivo, o tratamento pode ser com droga antiparasitária, tais como albendazol ou mebendazol (Figura 41).

Doença hepática policística

A doença hepática policística é rara, com relato de séries de autópsias de 0,13% e estudos de US com prevalência de 0,9%[75].

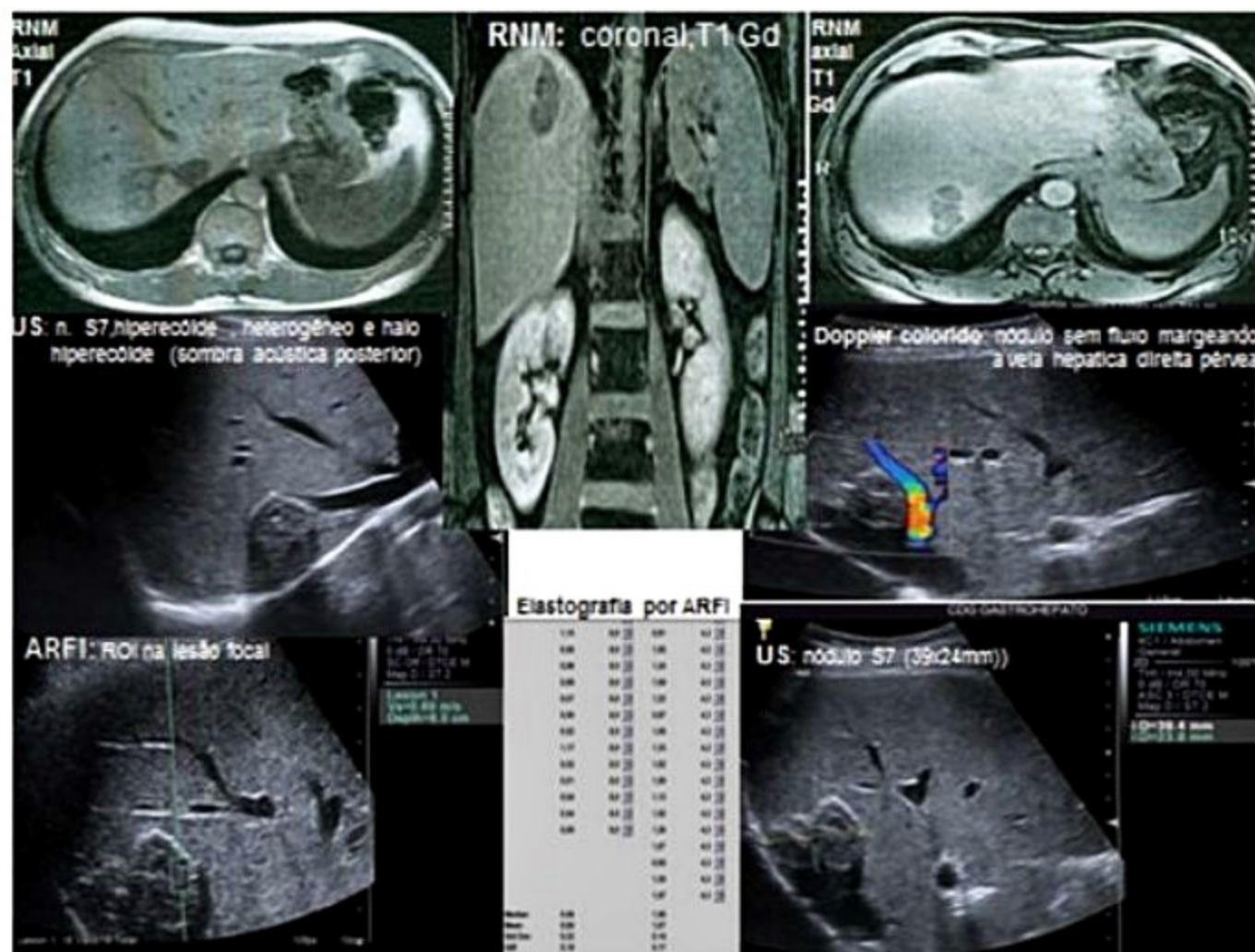



Figura 41. Caso clínico: homem, 50 anos, achado incidental pela RM de "cisto" com hipossinal em T1 e iso em T2 e melhor definição após injeção de gadolíneo (Gd). US com área focal heterogênea e halo ecogênico, levemente lobulada, em S7 (40 x 30 mm), sinais de calcificação e com sombra acústica. Doppler colorido sem sinais de vascularização na lesão. Elastografia por ARFI (força de impulso de irradiação acústica) com ROI (região de observação de interesse) que é o posicionamento de "caixa" na área escolhida, no caso a lesão focal em S7, com obtenção de valor de mediana de 0,56 m/s e, no parenquima de 1,06 m/s. Laboratório com pesquisa para *Echinococcus* com anticorpos totais negativos, porém com positividade para *Toxocara canis*, anticorpo IgG.

A doença hepática policística faz parte de um espectro clínico de ciliopatia, incluindo fibrose hepática congênita, cisto de colédoco, micro-hamartomas e doença de Caroli, que estão associadas com mutações que promovem disfunção do colangiócito ciliar. Entre os três tipos principais descritos, o mais comum é a associação da doença autossômica dominante policística renal com a doença policística hepática. A maioria desses pacientes tem falência renal e 60% têm expressão fenotípica com múltiplos cistos hepáticos. A forma autossômica dominante da doença policística do fígado geralmente é assintomática e tem um prognóstico benigno comparado com a doença policística renal. A mais rara, é a autossômica recessiva policística do rim, que tem mortalidade infantil alta e os cistos hepáticos não são proeminentes. Os pacientes, habitualmente, são assintomáticos, mas a doença avançada pode resultar em hepatomegalia, insuficiência hepática ou síndrome de Budd-Chiari. O diagnóstico é facilmente realizado por US, TC ou RM (Figura 42).

O tratamento da doença policística do fígado é dependente da presença dos sintomas que frequentemente estam relacionados ao volume do órgão, mais do que aos cistos especificamente. Dessa forma, o tratamento deve focar na segurança com a descompressão do fígado ou a redução do volume do cisto. O tratamento deve ser personalizado, por exemplo, com aspiração, defenestração, ressecção via laparoscópica, percutânea ou aberta. Em situações excepcionais, pode-se fazer o uso de análogos de somatostatina, embora a segurança, a dosagem e a duração de tratamento ainda não estejam bem definidas. Por último, o transplante de fígado e/ou rim é indicação nos casos sintomáticos ou com falência hepática ou baixa qualidade de vida.

Cisto de colédoco

Os cistos de colédoco são anomalias congênitas dos ductos biliares, podem envolver a porção extra, intra-hepática ou ambas da árvore biliar. A apresentação clínica varia de acordo com a idade do paciente. A apresentação clássica é de icterícia, dor e massa palpável, mas alguns pacientes também apresentam colangite.

A US é a modalidade de escolha para o diagnóstico dos cistos de colédoco, podendo demonstrar a comunicação com o sistema biliar. A TM, RM e colangiopancreatografia ajudam a delinear a anatomia da lesão e a relação com as estruturas adjacentes. A colangiografia percutânea trans-hepática e a colangiografia endoscópica retrógrada são particularmente úteis em demonstrar

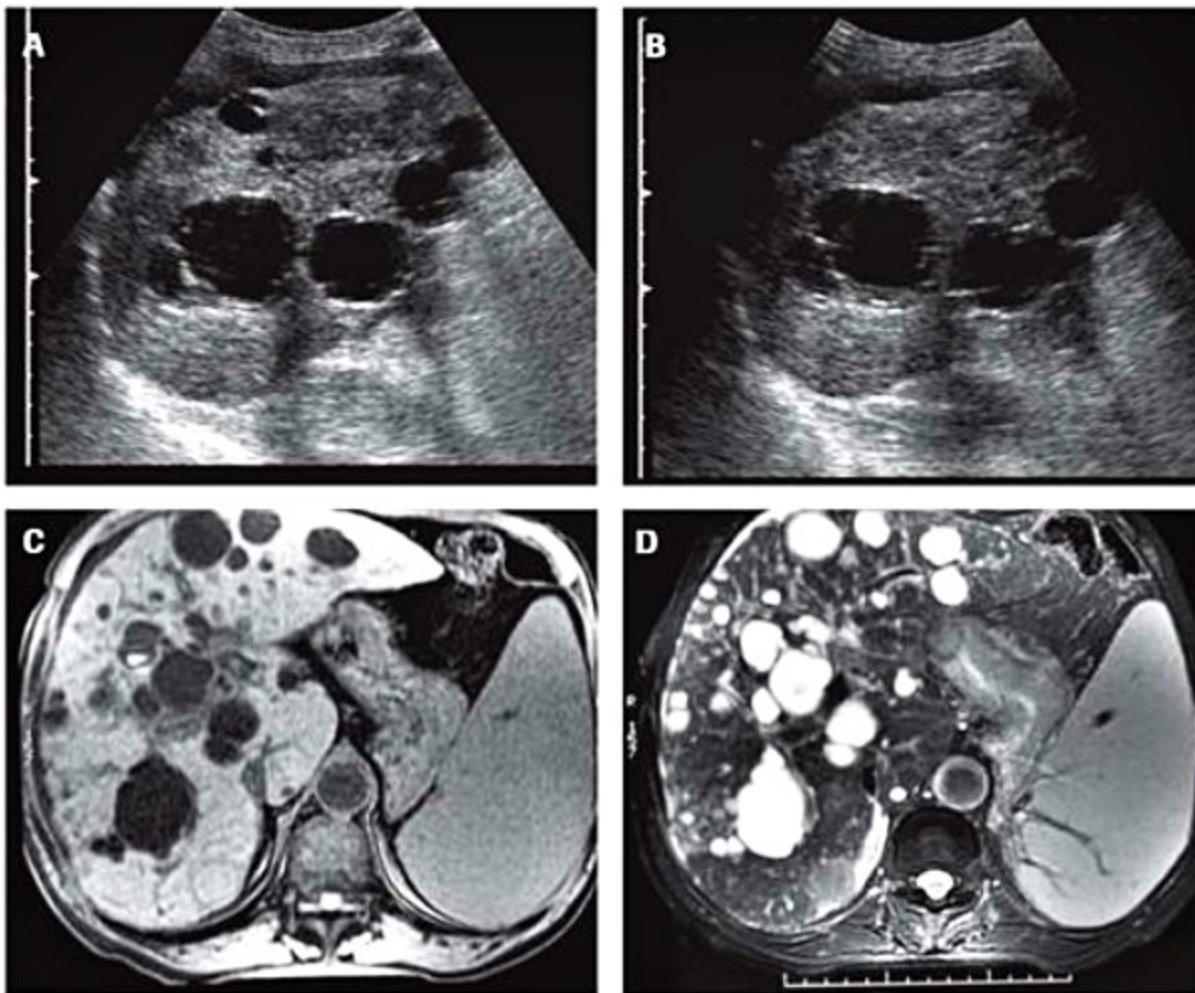



Figura 42. Paciente de 65 anos, sexo masculino, portador de doença policística e cirrose hepática pelo vírus da hepatite C; **(A)** e **(B)** ultrassonografia de abdome mostrando múltiplas lesões hipoecoides em lobo hepático direito. Presença de camada de ascite; **(C)** RM de abdome mostrando múltiplas lesões hepáticas medindo em torno de 20 mm com hipossinal em T1; **(D)** RM de abdome mostrando lesões hepáticas com hipersinal em T2.

a presença da anomalia na junção pacreatobiliar e a presença de possíveis estenoses ou cálculos.

O tratamento de escolha é a excisão completa do cisto com anastomose biliar entérica para restabelecer a continuidade do trato gastrointestinal. A terapia antibiótica apropriada deve ser dada a pacientes com colangite.

Complexo de Von Meyenburg

Hamartomas de ductos biliares são lesões benignas relativamente comuns compostas de proliferação desorganizada dos ductos biliares e estroma. As imagens radiológicas não são específicas, verificando-se várias microlesões não contrastadas menores do que 1 cm, com hipersinal em imagem ponderada T2 da RM. Múltiplas microlesões ecogênicas com o sinal da cauda de cometa posterior são demonstradas pela US e, apesar de mimetizar metástases e microabscessos, essas lesões não têm significância clínica. Outras avaliações ou tratamentos não são necessários[82].

Doença de Caroli

É uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por dilatação sacular não obstrutiva dos ductos biliares intra-hepáticos, múltiplos cálculos intra-hepáticos, estando associada à doença renal policística. Os sintomas mais comuns incluem ataques recorrentes de febre, dor no quadrante superior do abdome e raramente icterícia. O tratamento cirúrgico pode ser necessário em casos de colangite refratária recorrente. Nesses casos, também se recomenda uso de antibiótico de largo espectro[82].

Peliose hepática

É uma lesão hepática benigna rara caracterizada pela presença de espaços císticos preenchidos por sangue. Ocorrem no fígado, baço, medula óssea e pulmões e têm sido relacionadas a algumas medicações (estrógenos, corticosteroides, tamoxifeno), neoplasias (CHC e adenoma, doença de Hodgkin e mieloma múltiplo), transplante renal e infecções (tuberculose, Aids). O tratamento deve incluir a retirada do possível agente causal e o tratamento específico com antibióticos em pacientes com infecções primárias ou secundárias[82].

Cistoadenoma biliar

É uma entidade incomum, de crescimento lento e considerada pré-maligna. A transformação para o cistoadenocarinoma é incomum. Ocorre predominantemente em mulheres, com idade entre 30 e 50 anos. Na TC com contraste, é uma lesão multilocular com realce tópico das paredes do cisto, septações internas e nódulos murais. A ressecção cirúrgica é obrigatória na suspeita de cistoadenocarcinoma[82] (Figura 43).

Figura 43. Suspeita de cistoadenocarcinoma: pela ultrassonografia **(A)**, vê-se massa complexa heterogênea, expansiva com focos hipoecoides no interior comprometendo ambos os lobos e causando compressão da veia hepática direita. À tomografia computadorizada sem contraste **(B)**, notam-se massa predominantemente SIV hipodensa com septos no interior e vascularização periférica após contraste **(C)**, na fase tardia.

Considerações finais

Ante um nódulo hepático sólido em um paciente sem hepatopatia crônica deve-se suspeitar de uma lesão benigna.

É imperativo excluir carcinoma hepatocelular no paciente com hepatopatia crônica e a presença de lesão hepática focal.

Deve-se suspeitar de metástase hepática nos pacientes sem hepatopatia crônica e ou de neoplasia extra-hepática.

Se o nódulo é líquido e a US não for sugestiva de cisto simples, deve-se suspeitar, em algumas regiões, de cisto hidático e solicitar a sorologia e, eventualmente, a TC.

A TC *multislice* ou helicoidal com injeção de contraste (pré-contraste, arterial, portal e de equilíbrio) é o método de imagem de escolha para o diagnóstico diferencial dos nódulos sólidos, exceto quando se suspeita de um hemangioma (não diagnosticado pela US), presença de esteatose hepática ou alergia ao contraste iodado, quando o método a ser solicitado for a RM.

Quando não se alcança um diagnóstico de certeza com os métodos de imagem, a punção aspirativa com agulha fina ou com agulhas de biópsia do tipo *Tru-cut* e Menghini são as melhores condutas para chegar ao diagnóstico definitivo.

Referências bibliográficas

1. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer. 2006;118(12):3030-44.
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985;56(4):918-28.
3. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: clinicopathological aspects. J Gastroenterol Hepatol. 1997;12(9-10):S314-8.
4. Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Clèries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004;127(5 Suppl 1):S5-S16.
5. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med. 1999 11;340(10):745-50.
6. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. Gastroenterology. 2004;127(5 Suppl 1):S27-34.
7. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the United States: Where Are We? Where Do We Go? Hepatology. 2014;60(5):1767-75.
8. Kurtz RC. Hepatocellular carcinoma and coinfection with hepatitis B and C. Making a difficult situation worse. Cancer. 1999;86(5):741-3.
9. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
10. Kew MC. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. J Gastrointestin Liver Dis. 2013;22(3):305-10.
11. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med. 1993;328(25):1797-801.
12. Velázquez RF, Rodríguez M, Navascués CA, Linares A, Pérez R, Sotorríos NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Hepatology. 2003;37(3):520-7.
13. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA; Brazilian HCC Study Group. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clinics (São Paulo). 2010;65(12):1285-90.
14. França AV, Elias Junior J, Lima BL, Martinelli AL, Carrilho FJ. Diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma. Braz J Med Biol Res. 2004;37(11):1689-705.
15. Gonçalves CS, Pereira FE, Gayotto LC. Hepatocellular carcinoma in Brazil: report of a national survey (Florianópolis, SC, 1995). Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1997;39(3):165-70.
16. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet. 1981 Nov 21;2(8256):1129-33.
17. Chan HL, Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. Semin Liver Dis. 2006;26(2):153-61.
18. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al.; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2002;347(3):168-74.
19. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. J Natl Cancer Inst. 2005;97(4):265-72.
20. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med. 1997;336(26):1855-9.
21. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress. Hepatology. 1992;15(5):948-63.
22. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. Nat Genet. 2002;31(4):339-46.
23. Kew MC. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in sub-Saharan Africa. Ann Hepatol. 2013;12(2):173-82.
24. Chen CJ, Chen DS. Interaction of hepatitis B virus, chemical carcinogen, and genetic susceptibility: multistage hepatocarcinogenesis with multifactorial etiology. Hepatology. 2002;36(5):1046-9.
25. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005;42(5):1208-36.
26. Nagasue N, Yu L, Yamaguchi M, Kohno H, Tachibana M, Kubota H. Inhibition of growth and induction of TGF-beta 1 in human hepatocellular carcinoma with androgen receptor by cyproterone acetate in male nude mice. J Hepatol. 1996;25(4):554-62.
27. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med. N Engl J Med. 2003;348(17):1625-38.
28. Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(4):459-64.
29. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004;126(2):460-8.
30. Colombo M, Sangiovanni A. Etiology. In: Livraghi T, Makuuchi M, et al., editors. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. London: Greenwich Medical Media; 1997.
31. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology. 1996;111(4):1018-22.
32. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011;53(3):1020-2.
33. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. J Hepatol. 2008;48(Suppl 1):S20-37.
34. Paranaguá-Vezozzo DC, Ono SK, Alvarado-Mora MV, Farias AQ, Cunha-Silva M, França JI, et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. Ann Hepatol. 2014;13(4):386-93.
35. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology. 1998;28(3):751-5.
36. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis. 1999;19(3):329-38.
37. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. Gut. 2005;54(3):419-25.
38. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012;57(1):167-85.
39. Clark TJ, McNeeley MF, Maki JH. Design and implementation of handheld and desktop software for the structured reporting of hepatic masses using the LI-RADS schema. Acad Radiol. 2014;21(4):491-506.
40. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, Kanai T, Shimosato Y. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. Cancer. 1990;66(10):2174-9.
41. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. Liver Transpl. 2004;10(2 Suppl 1):S3-8.
42. Mello ES. Macronodules in cirrhotic liver: Morphological findings with emphasis in gross features, proliferation and apoptosis. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2002;44(2):104.
43. Paradis V. Histopathology of hepatocellular carcinoma. Recent Results Cancer Res. 2013;190:21-32.
44. Bruix J, Boix L, Sala M, Llovet JM. Focus on hepatocellular carcinoma. Cancer Cell. 2004;5(3):215-9.
45. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. Gastroenterology. 1986;90(2):289-98.
46. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. Hepatology. 1992;16(1):132-7.
47. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2004 Jul;130(7):417-22.
48. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. Cancer. 1989;64(10):2117-20.
49. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. J Hepatol. 2001;34(4):570-5.
50. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. Hepatology. 2009;49(6):1954-61.
51. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). Hepatology. 2011;53(3):885-94.
52. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2008;47(1):97-104.
53. Cerri GG, et al. Agentes ultra-sonográficos. Radiol Brasil. 1998;31(4):201-11.

54. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. Ultraschall Med. 2013;34(1):11-29.
55. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. Liver Transpl. 2005;11(3):281-9.
56. Zech CJ, Bartolozzi C, Bioulac-Sage P, Chow PK, Forner A, Grazioli L, et al. Consensus report of the Fifth International Forum for Liver MRI. AJR Am J Roentgenol. 2013;201(1):97-107.
57. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003;362(9399):1907-17.
58. El-Serag HB, Kanwal F. Alfa-Fetoprotein in hepatocellular carcinoma surveillance: mend it but do not end it. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(4):441-3.
59. Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. Hepatology. 2000;31(2):330-5.
60. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut. 2001;48(2):251-9
61. Chen TH, Chen CJ, Yen MF, Lu SN, Sun CA, Huang GT, et al. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. Int J Cancer. 2002;98(2):257-61.
62. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334(11):693-9.
63. Silva MF, Carrilho FJ, Paranaguá-Vezozzo DC, Campos LT, Nacif LS, Diniz MA, et al. m-RECIST at 1 month and Child A are survival predictors after percutaneous ethanol injection of hepatocellular carcinoma. Ann Hepatol. 2014;13(6):796-802.
64. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. J Hepatol. 2005 Sep;43(3):458-64.
65. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology. 2003;37(2):429-42.
66. Lopez PM, Villanueva A, Roayaie S, Llovet JM. Neoadjuvant therapies for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a critical appraisal. Liver Transpl. 2006 (12):1747-54.
67. Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2008;48(4):1312-27.
68. Petta S, Craxì A. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease: from a clinical to a molecular association. Curr Pharm Des. 2010;16(6):741-52.
69. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology. 2010;51(5):1820-32.
70. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al.; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-90.
71. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(1):25-34.
72. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2014;60(6):1268-89.
73. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, Lamesch P, Gratz KF, Prokop M, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. World J Surg. 1997;21(9):983-90.
74. Pons F, Llovet JM. Approaching focal liver lesions. Rev Esp Enferm Dig. 2004;96(8):567-73; 573-7.
75. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K; Americal College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. Am J Gastroenterol. 2014;109(9):1328-47;
76. Gibney RG, Hendin AP, Cooperberg PL. Sonographically detected hepatic hemangiomas: absence of change over time. AJR Am J Roentgenol. 1987 Nov;149(5): 953-7.
77. Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. Gut. 1991;32(6):677-80.
78. Kumashiro Y, Kasahara M, Nomoto K, Kawai M, Sasaki K, Kiuchi T, Tanaka K. Living donor liver transplantation for giant hepatic hemangioma with Kasabach-Merritt syndrome with a posterior segment graft. Liver Transpl. 2002;8(8):721-4.
79. Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. J Clin Gastroenterol. 2005;39(5):401-12.
80. Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. Semin Liver Dis. 2011;31(1):91-103.
81. Chieffi PP, Santos SV, Queiroz ML, Lescano SA. Human toxocariasis: contribution by Brazilian researchers. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2009;51(6):301-8.
82. Choi HK, Lee JK, Lee KH, Lee KT, Rhee JC, Kim KH, et al. Differential diagnosis for intrahepatic biliary cystadenoma and hepatic simple cyst: significance of cystic fluid analysis and radiologic findings. J Clin Gastroenterol. 2010;44(4):289-93.
83. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. J Hepatol. 2001;35:421-30.
84. Llovet JM, Di-Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2008;100(10):698-711.
85. Takayasu K, Okuda K, editors. Imaging in Liver Disease: from a Diagnosis to Treatment. New York: Oxford University Press; 1997.

Manifestações Digestivas das Doenças Sistêmicas

35

Ricardo Paes Barreto Ferreira
Ricardo Correa Barbuti

SUMÁRIO

Introdução

Inúmeras doenças sistêmicas podem apresentar manifestações gastrintestinais. O objetivo deste capítulo é abordar essas manifestações de forma completa, porém objetiva, visto que uma abordagem ampla e detalhada de cada afecção não seria possível em um único capítulo. Serão discutidas as doenças que afetam o trato gastrintestinal mais frequentemente, com destaque para os recentes avanços no conhecimento da fisiopatologia, formas de apresentação clínica, métodos diagnósticos e tratamento de cada uma. O texto está disposto didaticamente, de forma a ajudar o leitor na identificação das diferentes manifestações digestivas das afecções sistêmicas. Informações adicionais, incluindo as manifestações hepáticas, poderão ser obtidas em capítulos específicos contidos nesta obra.

Manifestações orofaríngeas

Na mucosa oral, uma manifestação comum a inúmeras doenças sistêmicas é o desenvolvimento de úlceras orais. Suas diferentes formas de apresentação, localização, duração e frequência são bastante variadas e dependentes da afecção sistêmica subjacente. Geralmente, o estudo histopatológico é capaz de determinar a etiologia e orientar a conduta terapêutica. Algumas dessas afecções estão descritas, resumidamente, no Quadro 1[1].

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica, que pode cursar com ulcerações orais e hiperplasia gengival (Figura 1A). Quando as úlceras orais são as únicas manifestações clínicas e a histologia demonstra a presença de granulomas não caseosos, impõe-se o diagnóstico diferencial com outras doenças granulomatosas, como a doença de Crohn e a tuberculose. O envolvimento oral na granulomatose de Wegener, vasculite granulomatosa necrotizante e multissistêmica, de natureza autoimune, pode ser observado nas Figuras 1B e 1C.

Quadro 1. Doenças sistêmicas associadas ao desenvolvimento de úlceras orais[1]

Hematológicas	Anemias Doenças linfoproliferativas Leucemias (quase todas) Linfoma não Hodgkin Linfoma de Hodgkin (rara) Doenças mieloproliferativas (geralmente o mieloma múltiplo) Mielodisplasias Neutropenias (de qualquer etiologia)
Gastrointestinais	Enteropatia sensível ao glúten Doença de Crohn Dermatite herpetiforme Retocolite ulcerativa
Dermatológicas	Líquen plano Pênfigo (geralmente vulgar) Penfigoide Epidermólise bolhosa Outras (várias)
Imunológicas	Granulomatose de Wegener Sarcoidose Doença de Behçet Imunodeficiência (geralmente, distúrbios da função ou do número de neutrófilos)
Malignidades	Carcinoma escamocelular da cavidade oral Linfoma não Hodgkin Sarcoma de Kaposi Neoplasias das glândulas salivares Doença metastática (infrequente)
Medicamentos	Reações liquenoides (betabloqueadores, interferon, AINE, antimaláricos) Eritema multiforme (sulfonamidas, barbitúricos, carbamazepina) Pênfigo (penicilina, IECA, rifampicina) Lúpus (minociclina, estatinas, terbinafina) Penfigoide (clonidina) Neutropenia/anemia (azatioprina, carbamazepina) Mucosite (ciclofosfamida, metotrexato)

Figura 1. (A) Hiperplasia gengival e úlceras orais na sarcoidose; **(B e C)** hiperplasia gengival na granulomatose de Wegener.

Doenças reumáticas e colagenoses

Artrite reumatoide

Nos pacientes com artrite reumatoide (AR), os sintomas orofaríngeos estão relacionados ao desenvolvimento de xerostomia (boca seca), de artrite da articulação temporomandibular e a quadros de grave comprometimento da coluna cervical.

Esclerose sistêmica progressiva

Cerca de 90% dos pacientes com esclerodermia apresentam manifestações gastrintestinais, que podem se estender da boca ao ânus. Atrofia e fibrose da pele, na região perioral, podem limitar a abertura da boca (microstomia). O envolvimento das gengivas, papilas linguais e mucosa bucal resultam em perda do paladar, da sensibilidade e da mobilidade da língua. Um achado comum é o alargamento da membrana periodontal, secundário ao aumento do depósito de colágeno periodontal.

Lúpus eritematoso sistêmico

Úlceras orais são comuns nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e ocorrem em até 50% dos casos. Representam um dos 11 critérios diagnósticos de LES propostos pela American College of Rheumatology (ACR)[2]. Tendem a ser superficiais, autolimitadas, indolores, de histologia inespecífica e, frequentemente, encontradas em pacientes com LES ativo. A maioria localiza-se na mucosa bucal, no palato duro e na borda vermiforme, embora também possam comprometer a mucosa nasofaríngea. O tratamento sintomático inclui antissépticos orais e corticosteroides tópicos; colchicina e pentoxifilina podem ser utilizadas nos casos recorrentes.

O lúpus eritematoso discoide, no qual 95% dos pacientes têm doença limitada à pele, pode apresentar lesões mucosas em até um quarto dos casos, incluindo lesões orais semelhantes às lesões cutâneas. No início, observa-se a formação de placas eritematosas e indolores, que podem se tornar extremamente dolorosas. O tra-

tamento é semelhante ao das lesões cutâneas, baseado na utilização de corticosteroides tópicos e antimaláricos.

Na doença de Behçet, ulcerações orais são observadas em mais de 95% dos casos e outras manifestações digestivas têm sido identificadas, em diferentes estudos, em 5 a 60% dos pacientes.

Outras doenças reumáticas

A polimiosite é caracterizada por fraqueza muscular, elevados níveis séricos das enzimas musculares e miopatia inflamatória, evidenciada por eletromiografia ou biópsia muscular. Quando há envolvimento cutâneo, recebe a denominação dermatomiosite. A disfunção do músculo cricofaríngeo faz parte das manifestações iniciais no trato gastrintestinal e é causa de distúrbios de deglutição, regurgitação nasal e aspiração traqueal, sendo tratável com miotomia.

A destruição e a atrofia das glândulas salivares, com consequente xerostomia, observadas na síndrome de Sjögren, podem originar, na boca e na faringe, dor, aderência de alimentos na mucosa, fissuras e doença periodontal.

De tratamento difícil, a miosite com corpúsculo de inclusão também acomete a musculatura esquelética. Alguns desses pacientes podem apresentar dificuldade para deglutir devido à redução da peristalse faríngea.

Doenças neurológicas

Inúmeras doenças do sistema nervoso podem apresentar distúrbios orofaríngeos (Quadro 2). Disfagia, perda dos reflexos da deglutição e refluxo gastroesofágico são comuns em pacientes neurológicos, que muitas vezes precisam ser submetidos a procedimentos como gastrostomia ou fundoplicatura. Aspiração traqueal e pneumonia aspirativa são complicações relativamente frequentes em pacientes portadores de distúrbios extrapiramidais, como a doença de Parkinson e a coreia de Huntington. O tratamento da doença de Parkinson com levodopa costuma resultar em alguma melhora dos mecanismos orofaríngeos da deglutição, mas doses excessivas podem desencadear náuseas. A injeção de toxina botulínica na musculatura cricofaríngea também é benéfica no curto prazo. É importante recomendar o fracionamento das refeições e a ingestão preferencial de alimentos pastosos.

Manifestações esofágicas

Doenças reumáticas e colagenoses

Artrite reumatoide

Dismotilidade esofágica, caracterizada por ondas de baixa amplitude no esôfago proximal, médio e distal, além

Quadro 2. Manifestações gastrointestinais das doenças neuromusculares

Doenças	Manifestações gastrointestinais
Cérebro/cerebelo/nervos cranianos	
Acidente vascular encefálico	Disfagia orofaríngea, disgeusia, gastroparesia, constipação, úlcera péptica, disfunção anorretal
Esclerose múltipla	Disfagia orofaríngea, disgeusia, gastroparesia, constipação, disfunção anorretal
Paralisia cerebral/pseudobulbar	Disfagia orofaríngea
Cefaleia enxaquecosa	Náuseas, vômitos, dor abdominal (enxaqueca abdominal)
Epilepsia abdominal/auras	Dor e distensão abdominais, diarreia
Difteria	Disfagia orofaríngea
Medula/nervos periféricos	
Lesão medular	Gastroparesia, constipação, incontinência, megacólon, íleo paralítico, disreflexia autonômica
Esclerose lateral amiotrófica	Disfagia orofaríngea, íleo paralítico
Síndrome de Charcot-Marie-Tooth	Disfagia orofaríngea, retardo do esvaziamento gástrico
Tabes dorsalis	Dor abdominal, diarreia
Poliomielite	Íleo paralítico, atonia gástrica, megacólon
Neuropatia amiloide e alcoólica	Dismotilidade do esôfago e gastrointestinal
Extrapiramidal/autonômico	
Doença de Parkinson	Disfagia orofaríngea, retardo do esvaziamento gástrico, constipação, incontinência fecal
Coreia de Huntington	Disfagia orofaríngea, gastroparesia, constipação
Disautonomia familiar (síndrome de Riley-Day)	Dismotilidade do esôfago, crises de vômitos, atonia gástrica, diarreia, megacólon
Síndrome de Shy-Drager	Hipotensão ortostática pós-prandial, dismotilidade do esôfago, acloridria, constipação
Doença de Chagas	Acalasia, megaesôfago, megaduodeno, megacólon
Neuropatia paraneoplásica	Acalasia, megacólon, pseudo-obstrução intestinal
Ganglioneuromatose	Constipação, megacólon
Junção neuromuscular	
Miastenia gravis	Disfagia orofaríngea
Doença muscular	
Síndrome de *stiff-man*	Disfagia orofaríngea
Distrofia muscular oculofaríngea	Disfagia orofaríngea
Encefalomiopatia neurogastrointestinal mitocondrial	Dismotilidade, acalasia, má-absorção, pseudo-obstrução, diarreia
Distrofia muscular de Duchenne	Disfagia orofaríngea, atonia gástrica, má-absorção, megacólon, pseudo-obstrução
Miopatia visceral familiar	Disfagia, pseudo-obstrução
Distrofia miotônica	Disfagia orofaríngea, dismotilidade do esôfago, atonia gástrica, megacólon, pseudo-obstrução, volvo, disfunção da vesícula biliar

de baixa pressão do esfíncter inferior do esôfago (EIE) são alterações descritas em pacientes com AR.

Esclerose sistêmica progressiva

Os portadores de esclerodermia com envolvimento cutâneo limitado, habitualmente, apresentam achados compatíveis com a síndrome CREST (calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade do esôfago, esclerodactilia e telangiectasias). O esôfago é o órgão do sistema digestório mais frequentemente envolvido pela doença (70 a 90%). Há diminuição da motilidade do órgão, por diminuição da força de propulsão da musculatura lisa dos dois terços distais. No estudo manométrico do esôfago, além da diminuição ou da ausência de peristalse distal, observam-se baixa pressão ou atonia do EIE e peristalse normal no terço proximal.

O aparecimento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) está relacionado à atonia do EIE (30 a 50% dos casos), à redução da capacidade de clareamento ácido do esôfago e da sua neutralização, devido às anormalidades da peristalse e à reduzida produção de saliva. A incidência de esofagite é próxima de 100% nos casos com grave comprometimento cutâneo e existe o risco aumentado de esofagite por *Candida* sp., atribuído à dismotilidade do esôfago, associada ao tratamento imunossupressor. Em pacientes sintomáticos, a prevalência de esôfago de Barrett pode chegar a 38% dos casos e a formação de estenoses pépticas pode ser causa de disfagia. Mesmo nas esofagites graves, a resposta terapêutica com inibidores da bomba de prótons (IBP) é satisfatória, mas altas doses da medicação podem ser necessárias.

Lúpus eritematoso sistêmico

Estudos manométricos do esôfago de pacientes com LES revelam a presença de distúrbios funcionais em 10 a 32% dos casos. Aperistalse ou hipoperistalse são mais frequentemente encontradas no terço proximal do esôfago. Disfagia é relatada por 1 a 13% dos pacientes com LES, geralmente relacionada à DRGE, presente em 11 a 50% dos lúpicos. Não tem sido demonstrada correlação entre a disfagia e os achados manométricos de hipoperistalse, que ainda devem ter a fisiopatogenia devidamente esclarecida.

Esofagite complicada por ulceração é descrita em 3 a 5% dos pacientes com LES e, embora possa ser secundária à DRGE, deve ter etiologia infecciosa afastada, como candidíase, herpesvírus e citomegalovírus. A investigação diagnóstica é realizada por endoscopia digestiva alta com biópsia.

O tratamento dos pacientes com LES, apresentando sintomas relacionados à hipomotilidade do esôfago e à DRGE, é baseado na utilização de IBP. O tratamento imunossupressor é indicado nas situações em que a histologia comprove a presença de vasculite.

Outras doenças reumáticas

A inflamação da musculatura esquelética dos dois terços proximais do esôfago é observada nos portadores de polimiosite e dermatomiosite. Aproximadamente 10 a 15% apresentam disfagia, geralmente, associada a casos avançados da doença. O estudo manométrico evidencia hipocontratilidade, com ondas de baixa amplitude, nas porções proximais do esôfago e tônus do esfíncter superior do esôfago diminuído. Alguns pacientes sintomáticos apresentam melhora da função esofágica com a introdução da corticoterapia. A perfuração do esôfago é uma complicação raramente descrita.

A maioria dos pacientes portadores da doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) apresenta sintomas gastrintestinais. Distúrbios da motilidade do esôfago (hipomotilidade) podem ser encontrados em mais da metade dos casos (50 a 80%) e estenoses são complicações menos frequentes (6%). A manometria pode evidenciar ondas de baixa amplitude ou aperistalse, mais pronunciadas no terço distal, além de hipotensão do esfíncter superior do esôfago. Os sintomas resultantes da dismotilidade tendem a melhorar com a utilização de corticosteroides.

Embora até três quartos dos portadores da síndrome de Sjögren tenham disfagia, por distúrbio da motilidade do esôfago ou reduzida secreção de saliva, estudos clínicos não demonstram correlação entre sintomas e achados manométricos ou de secreção salivar.

Na doença de Behçet, raramente o esôfago é afetado, mas, quando há o envolvimento, as lesões mais comuns são erosões superficiais, esofagites difusas e úlceras aftoides, que podem evoluir para estenoses ou, eventualmente, fístulas. Ocorrem principalmente no terço médio do órgão. Os sintomas são disfagia, odinofagia, dor retroesternal e hemorragias. Varizes de esôfago podem ocorrer secundárias a tromboses de veia cava superior. A biópsia endoscópica das lesões revela, geralmente, processo inflamatório inespecífico e infiltração neutrofílica ou linfocítica. O diagnóstico diferencial deve ser feito com esofagites virais (citomegalovírus e herpes), especialmente naqueles já em uso de terapia imunossupressora. Descartado um processo infeccioso, o alívio dos sintomas pode ser obtido com corticoterapia ou imunossupressores, como azatioprina e ciclosporina (Quadro 3).

Doenças endocrinometabólicas

Diabetes melito

Vários distúrbios da motilidade do esôfago são encontrados em pacientes diabéticos. Embora a maioria seja assintomática, podem-se encontrar EIE hipotenso e baixa amplitude das ondas de contração, que podem ser simultâneas, prolongadas e aperistálticas. A causa desses distúrbios tem sido atribuída à neuropatia motora e à disfunção vagal mediada pela neuropatia autonômica diabética. A DRGE também é comum em pacientes diabéticos e tem sido relacionada a elevados índices de massa corpórea (IMC), ao controle glicêmico inadequado, à presença de gastroparesia e ao diabetes de longa evolução. Deve ser lembrada como causa de odinofagia em pacientes diabéticos, a esofagite fúngica por *Candida* sp. (Figura 2).

Quadro 3. Manifestações gastrointestinais das doenças reumáticas

Doenças	Anormalidades/complicações	Manifestações clínicas
Artrite reumatoide	Artrite temporomandibular Dismotilidade do esôfago Vasculite visceral Amiloidose Hipertensão portal (Sd. de Felty) Enterocolite por sais de ouro	Comprometimento da mastigação Disfagia, refluxo gastroesofágico Dor abdominal, colecistites, ulcerações e infartos intestinais Pseudo-obstrução, má-absorção, perda entérica de proteínas, ulcerações e infartos intestinais Hemorragia varicosa Diarreia, febre, eosinofilia, megacólon
Esclerodermia	Dismotilidade do esôfago Gastroparesia Fibrose e dismotilidade intestinais Pseudodivertículos Arterites (raras) Pancreatite	Disfagia, esofagites e estenoses por refluxo, esôfago de Barrett Retenção gástrica, refluxo gastroesofágico Constipação, pseudo-obstrução, má-absorção, intussuscepção, volvo, pneumatose intestinal Hemorragias, estase, supercrescimento bacteriano Trombose mesentérica, infartos, necrose pancreática Pancreatite calcificante, insuficiência exócrina
Lúpus eritematoso sistêmico	Dismotilidade do esôfago Vasculite mesentérica	Disfagia, refluxo Úlceras gastrointestinais, infarto intestinal, intussuscepção, pancreatite, pneumatose intestinal
Síndrome de Sjögren	Ressecamento de mucosas Membranas esofágicas Infiltrados linfoides no estômago Pancreatite Cirrose biliar primária	Fissuras orais, disfagia orofaríngea Disfagia Dor abdominal, insuficiência exócrina Icterícia, insuficiência hepática, hemorragia varicosa
Polimiosite-dermatomiosite	Disfunção da musculatura esquelética Dismotilidade Vasculite mesentérica (rara)	Comprometimento da deglutição, aspiração Disfagia, refluxo, gastroparesia, constipação, divertículos Úlceras gastrointestinais, perfuração, pneumatose intestinal
Doença mista do tecido conjuntivo	Dismotilidade Vasculite mesentérica (rara)	Disfagia, refluxo, estenoses, gastroparesia, bezoares, pseudo--obstrução Ulceração, perfuração, pancreatite
Poliarterite nodosa (PAN)	Vasculite mesentérica	Colecistite, apendicite, infarto intestinal, pancreatite, perfuração, estenoses, hemorragia mucosa, hematoma submucoso
Síndrome de Churg-Strauss	Vasculite mesentérica Gastrite eosinofílica	Hemorragia, ulceração, perfuração, infarto intestinal Massas gástricas
Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS)	Vasculite mesentérica	Intussuscepção, úlceras, colecistite, hemorragia, infarto intestinal, apendicite, perfuração
Doença de Kohlmeier-Degos	Vasculite mesentérica	Hemorragia, ulceração, infarto intestinal, má-absorção
Síndrome de Cogan	Vasculite mesentérica Doença de Crohn	Hemorragia, ulceração, intussuscepção, infarto intestinal Diarreia sanguinolenta, dor abdominal, fissuras, fístulas
Granulomatose de Wegener	Vasculite mesentérica	Colecistite, apendicite, ileocolite, infarto intestinal, hiperplasia gengival
Crioglobulinemia	Vasculite mesentérica (rara)	Infarto intestinal, isquemia
Doença de Behçet	Ulcerações mucosas	Hemorragia, perfuração, estenose pilórica Complicações como na artrite reumatoide
Artrite reativa	Inflamação ileocolônica	Geralmente assintomática
Febre familiar do Mediterrâneo	Serosite/peritonite, amiloidose, PAN, PHS	Dor abdominal, febre, dismotilidade
Síndrome de Marfan/Ehlers-Danlos	Defeitos do colágeno	Megaesôfago, hipomotilidade, divertículos, megacólon, má--absorção, perfuração, ruptura arterial

Tireoidopatias

Uma manifestação rara do hipertireoidismo é a disfagia. A disfunção da musculatura esquelética da faringe e do esôfago proximal é explicada pela miopatia induzida pelo excesso de hormônio tireoidiano. A correção dos níveis hormonais melhora os sintomas faringoesofágicos.

O hipotireoidismo é causa de distúrbios do peristaltismo esofágico e da função do EIE, que podem precipitar o aparecimento do refluxo gastroesofágico e esofagites, observados, geralmente, nos casos mais graves. A terapia de reposição hormonal pode corrigir esses distúrbios da função esofágica.

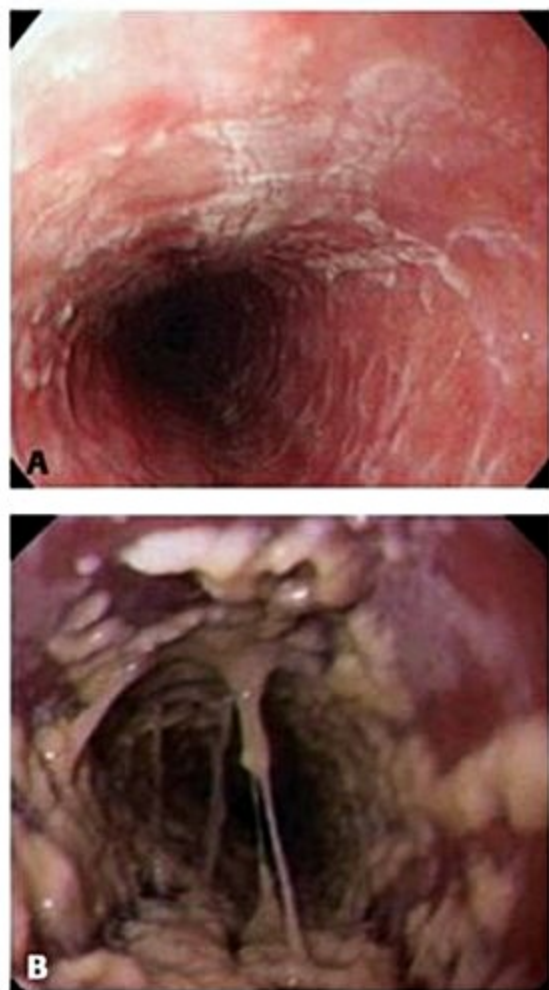



Figura 2. (A e B) Endoscopia digestiva alta: esofagite fúngica por *Candida* sp.

Doenças infiltrativas

Quase três quartos dos pacientes com amiloidose apresentam manifestações esofágicas, como disfagia, hemorragia e, raramente, perfuração. Na maioria dos casos, o estudo endoscópico evidencia mucosa esofágica normal, mas pode ser encontrada mucosa de aspecto granular, com erosões ou úlceras. A biópsia endoscópica contribui para o diagnóstico. Até 60% dos casos podem apresentar alterações manométricas, como aperistalse e diminuição do tônus ou do relaxamento do EIE, que simulam acalasia e respondem à dilatação pneumática da cárdia.

O envolvimento esofágico pela sarcoidose é raro, mas pode manifesta-se por disfagia secundária à compressão extrínseca por aumento ganglionar no mediastino, dismotilidade por compressão vagal ou estenoses por infiltração granulomatosa da parede do esôfago. Os granulomas estão mais frequentemente localizados na camada submucosa, o que torna difícil a comprovação histológica pela biópsia endoscópica. O tratamento com corticosteroides geralmente alivia a disfagia[3].

A presença de acentuado infiltrado eosinofílico no epitélio escamoso do esôfago caracteriza a esofagite eosinofílica (EE). Entidade clínica pouco frequente, a EE é diferenciada, histologicamente, de outras afecções que cursam com infiltrado eosinofílico, como DRGE, infecções e colagenoses, pela densidade maior que 20 eosinófilos por campo de grande aumento e pelo envolvimento também do esôfago proximal. A relação da EE com doenças alérgicas, como a asma, e algumas evidências recentes sugerem que a EE seja uma reação alérgica do trato digestivo. Em adultos, ocorre mais frequentemente em homens (3:1), na terceira ou quarta década de vida. As manifestações clínicas mais comuns são disfagia (93%), impactação alimentar (62%) e pirose (23%), além de dor torácica não cardíaca, odinofagia e vômitos. Metade dos pacientes tem história de alergia (rinite alérgica, asma, dermatite atópica, conjuntivite alérgica, alergia alimentar) e elevação de IgE sérica. Eosinofilia periférica é observada em quase um terço dos casos. No estudo manométrico, cerca de 40% dos pacientes têm alterações da motilidade esofágica, como relaxamento incompleto do EIE, aperistalse ou hipercontratilidade. Já na pHmetria, observa-se a presença de DRGE em 10% dos casos. A endoscopia digestiva pode ser normal (9%) ou evidenciar friabilidade e edema da mucosa esofágica (59%), anéis esofágicos (49%), estenoses (40%), além de exsudato fibrinoso ou pápulas (16%) e redução do calibre do órgão (5%). As lesões estenosantes são mais comuns nos terços proximal e médio do esôfago (63%) (Figura 3)[4].

A maioria dos ensaios terapêuticos para EE tem um número limitado de pacientes e curto período de seguimento. As opções terapêuticas incluem a utilização de corticosteroides sistêmicos ou inalatórios, por via oral (fluticasona ou beclometasona), para tratamento tópico, com melhora sintomática em mais de 90% dos casos (Figura 4). Dilatações de estenoses ou anéis esofágicos podem ser necessárias para a melhora da disfagia em casos selecionados[4].

Manifestações gástricas

Doenças reumáticas e colagenoses

Esclerose sistêmica progressiva

O envolvimento do estômago pela esclerodermia geralmente manifesta-se por gastroparesia. Nesses pacientes, observa-se baixa amplitude da atividade elétrica gástrica, com bradigastria. A melhora clínica pode ser obtida com a utilização de agentes procinéticos. Dispepsia e hemorragias gástricas por ectasias vasculares (*gastric antral vascular ectasia* [GAVE]) também ocorrem.

Lúpus eritematoso sistêmico

Vasculites da mucosa gástrica como causa de ulcerações e hemorragias são raras em pacientes com LES. Outras condições também pouco frequentes já foram descritas: gastropatia hiperplástica, GAVE, tumor carcinoide, gastroenterite eosinofílica.

Doenças endocrinometabólicas

Diabetes melito

A motilidade do estômago também está comprometida nos pacientes diabéticos. Cerca de 30 a 60% apre-

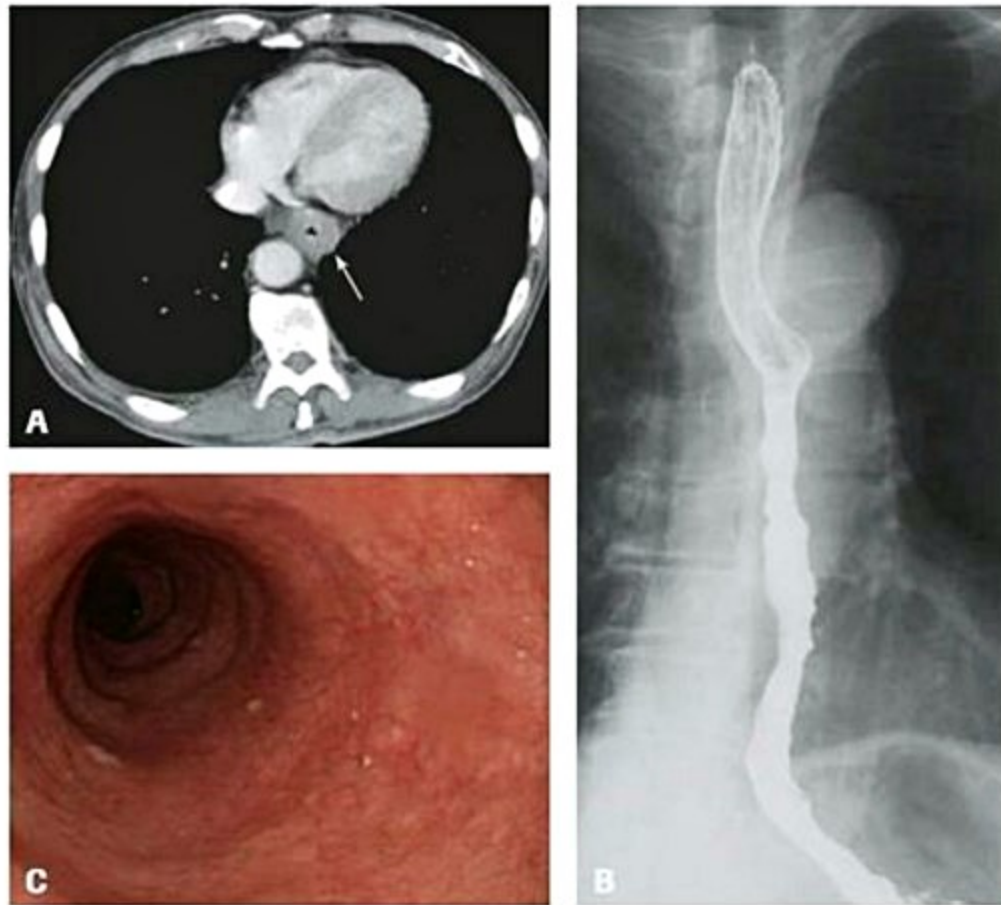



Figura 3. Esofagite eosinofílica: (**A**) tomografia computadorizada do tórax evidenciando espessamento da parede do esôfago (seta); (**B**) esofagograma baritado demonstrando ausência de contrações peristálticas e estreitamento luminal da metade distal do órgão; (**C**) imagem endoscópica do esôfago com mucosa pálida, de aspecto anelar, com discreto exsudato esbranquiçado aderido, lembrando esofagite fúngica.

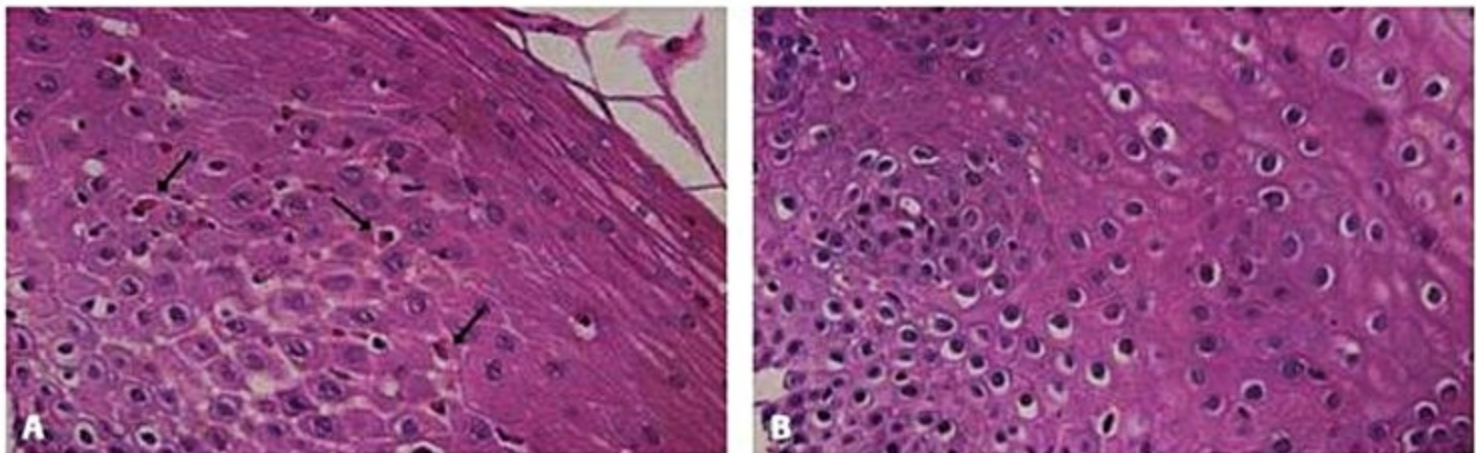



Figura 4. Achados histopatológicos na esofagite eosinofílica: (**A**) infiltrado eosinofílico (setas) na mucosa do esôfago; (**B**) desaparecimento do infiltrado eosinofílico 2 semanas após o início da corticoterapia.

sentam retardo no esvaziamento gástrico, a gastroparesia diabética. As contrações da fase três do complexo motor migratório interdigestivo, responsável pelas contrações antrais, estão reduzidas ou ausentes, o que compromete a eliminação dos alimentos sólidos contidos no estômago e predispõe à formação de bezoares. Disritmias gástricas, com perda da coordenação entre contrações antrais e duodenais, e contrações prolongadas do piloro (piloroespasmo) são elementos adicionais envolvidos na gênese.

A hiperglicemia é outro fator importante, estudos demonstram que níveis elevados de glicemia retardam o esvaziamento gástrico e reduzem a motilidade antral em pacientes diabéticos e em voluntários sadios[5], e parecem reduzir a resposta do estômago a agentes procinéticos, como a eritromicina[6]. A sintomatologia é caracterizada por desconforto e plenitude na região epigástrica, saciedade precoce, perda de peso, náuseas, vômitos e pirose, que são caracteristicamente mais intensos no período pós-prandial. É importante lembrar que, embora muitos diabéticos tenham retardo do esvaziamento gástrico, poucos apresentam sintomas clínicos.

A investigação diagnóstica deve incluir a realização de endoscopia digestiva alta e estudo radiológico contras-

tado para excluir obstruções. Na endoscopia digestiva, a presença de resíduo alimentar no estômago, após oito horas de jejum, sugere o diagnóstico de gastroparesia. A cintilografia gástrica é considerada o exame padrão-ouro e pode ser útil na avaliação da resposta terapêutica. Entretanto, mesmo pacientes diabéticos, a investigação deve considerar as várias causas de gastroparesia, em especial, as potencialmente reversíveis, como as de etiologia medicamentosa (Quadro 4)[7].

Uma vez estabelecido o diagnóstico, um fator fundamental no tratamento da gastroparesia diabética é o adequado controle glicêmico. As recomendações dietéticas devem incluir o fracionamento da dieta em refeições pequenas, com reduzida quantidade de gorduras e fibras. Algumas vezes, nas fases iniciais do tratamento, dietas líquidas podem ser necessárias. O tratamento medicamentoso, embora existam poucas evidências científicas, é baseado na utilização de agentes antieméticos e procinéticos. Entre os procinéticos, a metoclopramida (10 a 30 mg, meia hora antes das refeições e ao deitar) e a domperidona (10 a 40 mg, meia hora antes das refeições e ao deitar) são antagonistas dopaminérgicos que aumentam a atividade motora do estômago. A metoclopramida atravessa a barreira hematoencefálica, não sendo tolerada por até 40% dos pacientes, devido aos efeitos colaterais relacionados ao sistema nervoso central (SNC). Pode haver melhora dos sintomas com a utilização da domperidona, mas 5 a 15% dos pacientes podem apresentar manifestações relacionadas à hiperprolactinemia, como ginecomastia, em homens, e aumento do volume das mamas, galactorreia e amenorreia em mulheres. A eritromicina (125 mg, duas a três vezes ao dia), um antibiótico macrolídeo e agonista da motilina, acelera o esvaziamento gástrico em pacientes com gastroparesia diabética, mas tem benefícios limitados pela indução de náuseas e dores abdominais, assim como aparente redução da eficácia ao longo do tratamento[7,8].

Nos casos graves ou refratários, a gastrostomia de alívio (aberta no período pós-prandial para melhora dos sintomas) ou a suplementação de dieta enteral por jejunostomia podem ser necessárias. A injeção de toxina botulínica no piloro pode acelerar o esvaziamento gástrico e melhorar os sintomas, mas há pouca eficácia comprovada. O estimulador elétrico gástrico (*gastric electrical stimulator* [GES]) é uma alternativa promissora e que tem demonstrado melhora sintomática em pacientes com gastroparesia; funciona como um marca-passo do estômago, cujos eletrodos são posicionados por laparoscopia ou laparotomia. Outra opção, o tratamento cirúrgico da gastroparesia diabética tem apresentado resultados desanimadores. A acupuntura pode ser considerada terapia alternativa, com certa melhora no esvaziamento gástrico e nos sintomas[8,9].

Doenças renais

Sintomas gastrintestinais são comuns em pacientes portadores de doença renal crônica. Manifestações comuns da azotemia incluem anorexia, soluços, náuseas, vômitos, dor epigástrica e pirose. Esvaziamento gástrico retardado também é frequente, assim como gastrite, erosões na mucosa gástrica e duodenite. Outros achados são: esofagite, hiperplasia de glândulas de Brunner, espessamento de pregas gástricas, duodenite nodular e angiodisplasia. As lesões angiodisplásicas, em pacientes renais crônicos, tendem a sangrar mais frequentemente do que na população geral, talvez devido à disfunção plaquetária urêmica ou ao uso de anticoagulantes durante a hemodiálise. Em estudo para avaliar a etiologia da hemorragia digestiva alta (HDA) em nefropatas, os principais achados foram úlcera gástrica (37%), úlcera duodenal (27%) e angiodisplasia (13%), com prevalência bem menor desta última em pacientes com HDA sem nefropatia (1,3%). Entre os nefropatas com hemorragias recorrentes, a angiodisplasia foi a principal etiologia[10]. O tratamento das lesões pépticas e das ectasias vasculares em renais crônicos é semelhante ao realizado em pacientes sem doença renal.

Doenças neurológicas

Dor abdominal neurogênica

As dores abdominais de origem neurogênica podem originar-se tanto no sistema nervoso periférico quanto no

Quadro 4. Diagnóstico diferencial das gastroparesias[7]

Medicamentos	Opiáceos, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, glucagon, agonistas beta-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de cálcio
Cirurgias	Vagotomia e ressecção gástrica, fundoplicatura, esofagectomia, transplante cardíaco/pulmonar
Doenças infecciosas	Vírus Epstein-Barr, varicela, doença de Chagas, *Clostridium botulinum*, viroses parvo-like
Doenças do sistema nervoso central	Trauma/acidente vascular encefálico, malignidades, convulsões
Doenças do sistema nervoso periférico	Doença de Parkinson, síndrome de Guillain-Barré, esclerose múltipla, disautonomias
Doenças neuropsiquiátricas	Anorexia nervosa/bulimia, síndrome da ruminação (vômitos psicogênicos)
Doenças reumáticas	Esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite/dermatomiosite
Doenças endócrino-metabólicas	Diabetes melito, hipotireoidismo, doenças das paratireoides, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, gravidez
Paraneoplasias	Cânceres de mama, pequenas células de pulmão, pâncreas, outros
Distúrbios neuromusculares	Gastroparesia idiopática, amiloidose, pseudo-obstrução intestinal crônica, distrofia miotônica

central, como na enxaqueca abdominal, cujo diagnóstico é baseado na presença de todos os seguintes critérios, observados ao menos duas vezes nos últimos 12 meses: episódios paroxísticos de dor abdominal intensa, com duração superior a uma hora; intervalos de acalmia que variam de semanas a meses; dor capaz de interferir com as atividades diárias; ausência de processo inflamatório, anatômico, metabólico ou neoplásico que possa explicar os sintomas; associação de dois outros sintomas (anorexia, náuseas, vômitos, cefaleia, fotofobia ou palidez) [11]. Apesar de ser mais comum em crianças e adolescentes, a enxaqueca abdominal pode ocorrer em adultos, e não há obrigatoriedade da ocorrência de cefaleia. A fisiopatogenia dos sintomas gastrintestinais não está definida e, apesar de alguns autores questionarem a sua existência, estudos recentes têm demonstrado a melhora clínica de pacientes tratados com a profilaxia padrão para enxaqueca[12,13].

Outra causa, pouco frequente, de dor abdominal é a epilepsia abdominal. Esses pacientes apresentam alterações eletroencefalográficas no lobo temporal e sintomas gastrintestinais paroxísticos que incluem dor periumbilical ou no quadrante superior direito do abdome, diarreia, distensão abdominal, cefaleia, confusão, sonolência, síncopes e perda da visão. A terapia anticonvulsivante melhora os sintomas neurológicos e gastrintestinais.

Apesar de incomum, mesmo pacientes com quadros clássicos de convulsão epiléptica podem apresentar manifestações gastrintestinais, como as auras epigástricas (desconforto epigástrico e náuseas). Portanto, o eletroencefalograma deve fazer parte da avaliação de pacientes com queixas gastrintestinais paroxísticas e sem causa definida, nos quais existam manifestações neurológicas associadas.

A dor abdominal de origem nos nervos periféricos e raízes nervosas é, geralmente, súbita e intermitente, sem relação com a ingestão alimentar ou a distensão abdominal e, na maioria das vezes, de fácil diagnóstico. É importante considerar, no diagnóstico diferencial, algumas infecções como o herpes-zóster (a dor pode preceder o *rash*) e a sífilis (crise gástrica no *tabes dorsalis*), quadros inflamatórios (poliarterite nodosa), metabólicos (neuropatia diabética), a compressão radicular (osteoartrose, tumor, hérnias discais) e a ingestão de toxinas (chumbo).

Acidente vascular encefálico e traumatismo cranioencefálico

A elevação da pressão intracraniana representa um conhecido fator indutor de vômitos. Observa-se ainda, em eventos agudos do SNC (traumatismo cranioencefálico ou acidente vascular encefálico), a ocorrência de gastrite erosiva (69%), úlcera gástrica (23%), esofagite (11%) e inflamação duodenal (8%), em especial, na primeira semana do evento[14]. Apesar de estas lesões estarem incluídas no conjunto de lesões gastrintestinais estresse-induzidas, outros fatores parecem participar na gênese quando associadas a eventos do SNC, como a hipergastrinemia e a hipersecreção gástrica. Apesar destes achados, o emprego da profilaxia antiulcerosa, em pacientes com eventos agudos do SNC, permanece controverso.

Lesão medular

As manifestações gastrintestinais secundárias a qualquer lesão medular são determinadas pelo nível da lesão. Pacientes com lesões cervicais apresentam retardo do esvaziamento gástrico e, nas fases mais precoces da lesão, distensão gástrica e íleo paralítico. A utilização de agentes procinéticos, como a metoclopramida, pode ser efetiva, uma vez que o sistema nervoso entérico e a musculatura lisa gastrintestinal permanecem intactos. Nas primeiras semanas, um problema frequente é a ocorrência de ulcerações pépticas, que podem complicar com perfurações, muitas vezes de difícil reconhecimento devido à mielopatia e à corticoterapia. Nessa situação, o tratamento cirúrgico com rafia da úlcera ou ressecção gástrica deve evitar a vagotomia troncular, pelo elevado risco de retenção gástrica grave no pós-operatório. Cateterização vesical e medidas para prevenir a ocorrência de constipação intestinal fazem parte do tratamento das lesões medulares acima da quinta vértebra torácica, já que, nestes casos, a impactação fecal e a distensão vesical são fatores associados ao desenvolvimento de hipertensão grave e taquicardia, a disreflexia autonômica[15].

Doente crítico

Por diversos fatores, o doente crítico pode apresentar hipomotilidade gástrica e intestinal que, frequentemente, causam intolerância à nutrição enteral e aumentam o risco de aspiração traqueal.

A lesão aguda da mucosa gastroduodenal (LAMGD) é outra complicação conhecida, mas apenas uma pequena porção dos casos tem sangramento evidenciado clinicamente. Estima-se em cerca de 1,5% a incidência de sangramentos importantes em doentes críticos. Coagulopatias e insuficiência respiratória são fatores de risco independentes e, por esse motivo, reconhecidas por alguns autores como indicações para a profilaxia antiulcerosa[16,17].

Doenças infiltrativas

O acometimento gástrico pela sarcoidose é o mais frequente quando do acometimento do tubo digestório. Os pacientes podem referir dor epigástrica (75%), náuseas, vômitos e perda de peso. A sarcoidose gástrica pode cursar com obstrução pilórica, acloridria, anemia perniciosa e hemorragia digestiva. No estudo endoscópico, pode haver estreitamento do estômago distal, com erosões e úlceras pré-pilóricas, atrofia, espessamento das pregas gástricas, ou mucosa endoscopicamente normal, com granulomas não caseosos no estudo histopatológico. Algumas vezes, pode haver dificuldade na diferenciação com linite plástica ou doença de Ménétrier. O tratamento é realizado com o emprego de corticosteroides ou, nos casos de obstrução ou hemorragias graves, gastrectomia parcial[18].

Doenças hematológicas

A mastocitose sistêmica, doença clonal caracterizada por denso infiltrado de mastócitos na medula óssea, baço,

fígado, linfonodos e trato gastrintestinal, apresenta manifestações gastrintestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, em até 80% dos pacientes. Esses sintomas podem ser precipitados pelo calor ou pelo uso de bebidas alcoólicas, ácido acetilsalicílico, anticolinérgicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ou meios de contraste. A hiperistaminemia característica é responsável também pela hipersecreção gástrica, que pode ser de intensidade semelhante à observada na síndrome de Zollinger-Ellison e estar associada ao desenvolvimento de úlceras gastroduodenais e esofagites intensas.

Manifestações intestinais

Doenças reumáticas e colagenoses

Esclerose sistêmica progressiva

Distúrbios de motilidade estão presentes em quase 90% dos pacientes com esclerodermia. A manifestação característica é a hipomotilidade intestinal e, consequentemente, diarreia por má-absorção secundária ao supercrescimento bacteriano, com graus variáveis de desnutrição. Os pacientes apresentam sensação de plenitude, borborigmos, anorexia, náuseas e vômitos. Outras formas de apresentação incluem: pseudo-obstrução intestinal, pneumatose cistoide intestinal (produção de gás pela superpopulação bacteriana, com aumento da pressão luminal e dissecção das paredes intestinais), volvo, intussuscepção, impactação de material fecal e formação de úlceras estercorais. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na origem dos distúrbios da motilidade intestinal incluem, em fases iniciais, o comprometimento neuropático e, posteriormente, atrofia da musculatura lisa e depósito de colágeno nas camadas submucosa, muscular e serosa, que contribuem para a má-absorção intestinal (Figura 5). A antibioticoterapia, para tratar o supercrescimento bacteriano, pode melhorar a má-absorção (tetraciclinas, metronidazol, ciprofloxacino, norfloxacino, nitazoxanida) e agentes procinéticos podem ser efetivos para o alívio dos sintomas em alguns casos (metoclopramida, domperidona, eritromicina, octreotida). Na ausência de resposta, a nutrição enteral por jejunostomia pode ser necessária. O tratamento cirúrgico não é recomendável devido às elevadas taxas de recorrência e complicações[19].

■ **Figura 5.** Trânsito do intestino delgado em portador de esclerodermia: dilatação das alças jejunais com aumento do pregueado mucoso (depósito de colágeno).

A lentificação do trânsito colônico e o comprometimento da função do esfíncter anal são habitualmente observados em pacientes com esclerodermia. Também podem ocorrer estenoses colônicas, volvos e sangramentos a partir de telangiectasias. Divertículos de boca larga, na borda antimesentérica do cólon transverso e descendente, são típicos do envolvimento colônico, porém pouco frequentes e observados em fases mais tardias da doença (Figura 6). A ocorrência de prolapso retal pode piorar a incontinência fecal presente em alguns casos.

Lúpus eritematoso sistêmico

Uma das complicações devastadoras do LES é a vasculite gastrintestinal, que pode afetar até 2% dos pacientes e possui taxas de mortalidade acima de 50%. O quadro é composto por ulcerações, hemorragias, perfurações e infartos intestinais, além de pancreatite, gastrite, intussuscepção e ileocolite hemorrágica muito semelhante à doença inflamatória intestinal. Geralmente, atividade lúpica é observada em outros órgãos. A tomografia computadorizada (TC) do abdome pode ajudar a excluir outras causas e estabelecer o diagnóstico da origem isquêmica da doença intestinal associada ao LES, se três de cinco achados estiverem presentes: espessamento da parede intestinal; sinal do alvo (espessamento da parede intestinal com halo periférico hiperatenuante e hipoatenuação central); dilatação dos segmentos intestinais; ingurgitamento dos vasos mesentéricos; hiperatenuação da gordura mesentérica. O diagnóstico é baseado na avaliação clínica, nas informações das radiografias (Figura 7) e da TC de abdome e, eventualmente, em achados da laparotomia exploradora. A resposta terapêutica aos corticosteroides

■ **Figura 6.** Enema baritado em portador de esclerodermia: mucosa normal e divertículos de boca larga nos cólons transverso e descendente.

Figura 7. Radiografia simples do abdome evidenciando dilatação do cólon transverso e descendente, em portador de LES e pseudo-obstrução intestinal. A investigação complementar não revelou obstrução mecânica ou colite.

não é satisfatória, mas a utilização da ciclofosfamida parece promissora nesse contexto.

O LES predispõe o aparecimento prematuro de aterosclerose, com comprometimento não apenas dos vasos cerebrais e coronarianos, mas também dos vasos mesentéricos. Embora quadros agudos associados à aterosclerose ou à tromboses possam ocorrer, a insuficiência vascular mesentérica crônica, ou "angina mesentérica", deve ser lembrada nos pacientes lúpicos que apresentam dor abdominal intermitente e de longa evolução. A dor característica inicia-se no período pós-prandial e persiste por 1 a 3 horas, inicialmente leve, tende a progredir em intensidade ao longo de semanas ou meses. Muitos pacientes referem medo de ingerir alimentos e evoluem com perda de peso. A angiografia convencional é o exame padrão-ouro para o diagnóstico, mas a angiografia digital, a ultrassonografia com Doppler e a angiorressonância são recursos úteis. A angioplastia mesentérica transluminal percutânea, em casos selecionados, e a revascularização cirúrgica são opções terapêuticas com resultados satisfatórios.

A pseudo-obstrução intestinal pode ser a manifestação inicial do LES em até 40% dos casos e, geralmente, ocorre na atividade da doença. A hipomotilidade intestinal pode ser secundária à disfunção da musculatura lisa visceral ou do sistema nervoso entérico. Até 63% dos pacientes também apresentam uretero-hidronefrose e bexiga contraída, com evidências histológicas de cistite intersticial de aparente mecanismo autoimune. Algumas evidências sugerem que essas alterações resultam de vasculites da musculatura lisa visceral, resultando em dano muscular e hipomotilidade. O intestino delgado é mais frequentemente acometido do que o cólon. Dor abdominal de instalação subaguda, náuseas, vômitos, distensão abdominal e constipação intestinal fazem parte da apresentação clínica. Habitualmente, há resposta ao tratamento com altas doses de corticosteroides, mas a imunossupressão com azatioprina, ciclosporina A ou ciclofosfamida pode ser necessária. Terapias adjuvantes incluem a utilização de antibióticos e agentes procinéticos[2].

Má-absorção intestinal pode ocorrer em pacientes com LES e resultar na perda entérica de proteínas, hipoalbuminemia e ascite. A ocorrência de doença celíaca em pacientes com LES já foi descrita, embora não haja evidências que confirmem se esse fato representa mera coincidência[20]. Contudo, assim como na doença celíaca, pode haver melhora dos sintomas após a introdução da dieta sem glúten. Nos casos refratários, a utilização de corticosteroides ou azatioprina pode ser necessária.

A enteropatia perdedora de proteínas é uma síndrome caracterizada pela perda entérica de proteínas, pouco frequente em pacientes com LES. A fisiopatologia não é totalmente conhecida, podendo estar relacionada ao aumento da permeabilidade capilar mucosa de causa inflamatória e a venulites mesentéricas. A perda entérica proteica pode ser confirmada pelos elevados níveis de alfa-1-antitripsina nas fezes ou pela avaliação da perda entérica de albumina marcada com tecnécio[99]. A etiologia deve ser investigada, mesmo em pacientes lúpicos, para afastar linfomas gastrintestinais, má-absorção, supercrescimento bacteriano, infecções, poliposes e obstrução linfática. A maioria dos pacientes responde à corticoterapia, mas pulsos de ciclofosfamida endovenosa podem ser necessários[2].

Embora menos frequente que o envolvimento do intestino delgado, a colite lúpica também pode ocorrer e evoluir com complicações, como ulcerações e perfurações, com elevadas taxas de mortalidade. Clínica e patologicamente pode ser indistinguível da retocolite ulcerativa idiopática. Vasculites podem ser causa de úlceras retais e a maioria desses pacientes tem evidência de atividade lúpica em outros órgãos. A resposta à corticoterapia é descrita em alguns casos[2].

Outras doenças reumáticas

Na polimiosite e na dermatomiosite, ulcerações da mucosa, eventualmente com perfurações, secundárias a vasculites, podem ser observadas em qualquer segmento do tubo digestivo. Distúrbios da motilidade intestinal, má-absorção, pseudo-obstrução, pneumatose intestinal, dilatação colônica e pseudodivertículos são complicações descritas. Esses mesmos achados também têm sido observados em alguns pacientes portadores da doença mista do tecido conjuntivo.

Vasculites como a poliarterite nodosa (PAN), a síndrome de Churg-Strauss e a púrpura de Henoch-Schönlein têm como sintoma gastrintestinal mais comum a dor abdominal. Outras manifestações incluem: náuseas, vômitos, hemorragias digestivas, ulcerações, infartos e perfurações intestinais e ruptura de aneurismas. Outras vasculites, mais raras e que também podem apresentar manifestações gastrintestinais são a granulomatose de

Wegener, a doença de Kohlmeier-Degos, a síndrome de Cogan e a crioglobulinemia mista.

A doença de Behçet cursa com manifestações gastrintestinais em até um quarto dos casos. Ulcerações podem ocorrer por todo o tubo digestivo, especialmente na região ileocecal. A similaridade dos sintomas, das manifestações extraintestinais e dos achados endoscópicos e histológicos torna difícil o diagnóstico diferencial com a doença de Crohn. O paciente com doença de Behçet pode apresentar dor abdominal, diarreia sanguinolenta, perfurações e fístulas perianais, retovaginais ou enteroentéricas. O arsenal terapêutico inclui corticosteroides, mesalazina e imunomoduladores como azatioprina, 6-mercaptopurina, infliximabe e talidomida. A recorrência após o tratamento cirúrgico é elevada (40 a 80%), aproximadamente a metade dos pacientes necessita de reintervenção cirúrgica.

As espondiloartropatias soronegativas formam um grupo de doenças de etiologia desconhecida, que afetam primariamente o esqueleto axial, no qual estão incluídas a espondilite anquilosante, a artrite reativa, a artrite psoriática e as artropatias relacionadas com as doenças inflamatórias intestinais (DII). Grande parte dos portadores de espondiloartropatias soronegativas tem algum grau de inflamação do cólon sem expressão clínica. E pouco mais de 20% dos pacientes com DII têm alguma dessas espondiloartropatias. O infliximabe é capaz de induzir remissão em alguns pacientes com espondilite anquilosante, bem como em portadores da doença de Crohn, mas seu papel nas lesões inflamatórias gastrintestinais típicas das espondiloartropatias soronegativas permanece incerto.

Na febre familiar do mediterrâneo, ataques esporádicos de dor abdominal estão presentes em 95% dos casos. A dor pode ser localizada ou difusa, leve ou intensa, simulando abdome agudo. O diagnóstico diferencial inclui apendicite, colecistite, doença inflamatória pélvica e porfirias. O diagnóstico é baseado na presença de febre, serosites, dor abdominal, artralgias e na resposta terapêutica à colchicina, que reduz a frequência dos ataques e previne a ocorrência de amiloidose e insuficiência renal.

Pacientes com as síndromes de Marfan ou Ehlers-Danlos podem apresentar hipomotilidade do intestino delgado, divertículos jejunais, supercrescimento bacteriano, megaesôfago e megacólon. Há relatos de perfuração intestinal e ruptura de artéria mesentérica.

Doenças endocrinometabólicas

Diabetes melito

Os sintomas gastrintestinais do diabetes são comuns na presença de neuropatia autonômica diabética e controle glicêmico inadequado. Até 4% dos pacientes diabéticos podem apresentar diarreia secundária à neuropatia, que predomina nos diabéticos tipo I. Entretanto, outras causas de diarreia crônica devem ser excluídas, como medicamentos utilizados no tratamento do diabetes (metformina, acarbose), doença celíaca, supercrescimento bacteriano, insuficiência pancreática e incontinência fecal. A diarreia é de caráter intermitente, alternada com períodos de trânsito intestinal normal ou constipação. É indolor e pode cursar com esteatorreia, na ausência de doença gastrintestinal ou pancreática concomitante. Sua fisiopatogenia não está definida. Embora exista distúrbio da motilidade gástrica e intestinal, a correção, com o uso de procinéticos, resulta em alívio sintomático semelhante ao obtido com placebo[21]. É possível que o mecanismo principal esteja relacionado à redução da absorção de líquidos e fluidos, dependente do estímulo da inervação adrenérgica.

O adequado controle glicêmico faz parte do tratamento e pode resultar em algum benefício clínico. Com base no comprometimento da função adrenérgica gastrintestinal pela neuropatia autonômica diabética, podem ser empregados agonistas alfa-adrenérgicos, como a clonidina (0,1 a 0,6 mg, duas vezes ao dia). Outra opção, a octreotida, um análogo da somatostatina, pode ser útil, mas predispõe ao supercrescimento bacteriano, pela redução da velocidade de trânsito intestinal, e à piora da esteatorreia, pela inibição da secreção pancreática. Para o alívio sintomático, utiliza-se ainda a codeína ou a loperamida[9].

Entre pacientes diabéticos, uma das queixas mais comuns é a constipação intestinal, muitas vezes relacionada com a neuropatia autonômica. Raramente, pode ocorrer pseudo-obstrução intestinal crônica (Quadro 5).

À disfunção autonômica também são atribuídos os distúrbios do tônus de repouso e do reflexo de relaxamento do esfíncter anal interno, mecanismo que tenta explicar o aparecimento da incontinência fecal do diabético. O tratamento inclui antidiarreicos, *biofeedback* ou cirurgia.

Tireoidopatias

O termo "hipertireoidismo apatético" caracteriza o hipertireoidismo que se apresenta na ausência de sintomas cardinais. A apresentação pode ser na forma de dor abdominal persistente, vômitos recorrentes, perda de peso e alterações do hábito intestinal. Já o paciente com a tempestade tireotóxica apresenta-se taquicárdico, agitado, febril, confuso e com manifestações clínicas que incluem: dor abdominal, vômitos, icterícia e diarreia.

Aproximadamente 25% dos casos de hipertireoidismo cursam com diarreia. O tempo de trânsito intestinal correlaciona-se inversamente com os níveis dos hormônios tireoidianos e, embora, a hipermotilidade seja o mecanismo mais provável para explicar a diarreia, observa-se também estímulo à secreção intestinal, pelo aumento do AMP-cíclico intracelular, o que pode originar diarreias secretoras. A resposta clínica é dramática com o controle hormonal.

O hipotireoidismo resulta em hipomotilidade gástrica e intestinal, raramente, com a formação de fitobezoares e obstrução intestinal. Também é causa de íleo paralítico e pseudo-obstrução intestinal. O comprometimento da motilidade intestinal pode originar constipação intestinal, volvo de sigmoide, prolapso retal, impactação fecal e, raramente, megacólon. Embora infrequente no hipotireoidismo, a ocorrência de quadros diarreicos pode ser se-

cundária à hipomotilidade intestinal com supercrescimento bacteriano. Algumas vezes, observa-se a associação de tireoidites autoimunes com doença celíaca.

Até um terço dos pacientes com carcinoma medular de tireoide têm quadros diarreicos. O mecanismo está relacionado à produção de calcitonina pela neoplasia. A produção de VIP (*vasoactive intestinal peptide*) e prostaglandinas também podem contribuir para a diarreia.

Outras doenças endocrinometabólicas

Dores abdominais associadas a diarreia, náuseas, vômitos, anorexia e perda de peso fazem parte da apresentação clínica da insuficiência adrenal. Diarreia e má-absorção são secundárias a distúrbios funcionais dos enterócitos, que são revertidos com a reposição de glicocorticoides.

Elevados níveis de catecolaminas, como os observados no feocromocitoma, podem ser causa de íleo paralítico e pseudo-obstrução intestinal, colite isquêmica, dor abdominal, diarreia e, raramente, sangramento intestinal.

Estados de hipercortisolismo podem apresentar incidência elevada de úlceras gástricas, especialmente quando associados ao uso de AINE[22]. Os pacientes acromegálicos possuem elevada incidência de pólipos colônicos adeno-

Quadro 5. Manifestações gastrointestinais das doenças endócrino-metabólicas

Doenças	Anormalidades/complicações	Manifestações clínicas
Diabetes melito	Dismotilidade do esôfago Monilíase do esôfago Gastroparesia Dismotilidade do intestino delgado Distúrbio da absorção de fluidos intestinais Dismotilidade colônica Isquemia intestinal Doença pancreática Colelitíase Radiculopatia diabética Doença celíaca Falência poliendócrina familiar	Disfagia, refluxo gastroesofágico Odinofagia, disfagia Náuseas, vômitos, bezoares Supercrescimento bacteriano, má-absorção, diarreia Diarreia "diabética" Constipação, megacólon, incontinência fecal Colite isquêmica, infarto intestinal Pancreatite aguda, adenocarcinoma do pâncreas Sepse biliar Dor abdominal inexplicável Diarreia, esteatorreia Monilíase do esôfago, insuficiência adrenal, hipogonadismo, hipotireoidismo, hipoparatireoidismo
Hipertireoidismo	Infiltração linfocítica da mucosa Trânsito intestinal acelerado Colite ulcerativa	Gastrite superficial, esteatorreia Diarreia Diarreia sanguinolenta
Hipotireoidismo	Disfunção do EIE Hipomotilidade gástrica Lentificação do trânsito intestinal Doença celíaca Falência poliendócrina familiar	Refluxo gastroesofágico Bezoares Constipação, impactação fecal, volvo, pseudo-obstrução intestinal, prolapso retal, diarreia, esteatorreia Diarreia, esteatorreia Monilíase do esôfago, insuficiência adrenal, hipogonadismo, diabetes
Carcinoma medular de tireoide	Elevados níveis séricos de calcitonina Neoplasia endócrina múltipla 2A, 2B	Diarreia aquosa Feocromocitoma, megacólon, íleo paralítico, neuromas mucosos
Insuficiência adrenal	Deficiência de corticosteroides Falência poliendócrina familiar	Náuseas, vômitos, anorexia, diarreia, má-absorção Monilíase do esôfago, hipogonadismo, hipoparatireoidismo, insuficiência adrenal, diabetes
Feocromocitomas	Elevados níveis séricos de catecolaminas Colelitíase Neoplasia endócrina múltipla 2A	Íleo paralítico, megacólon Cólica biliar, colecistite Carcinoma medular de tireoide
Hipercortisolismo	Elevados níveis séricos de corticosteroides	Ulcerações gástricas
Acromegalia	Elevados níveis séricos de hormônio do crescimento	Pólipos colônicos
Hiperparatireoidismo	Elevados níveis séricos de cálcio Úlceras pépticas Pancreatite Neoplasia endócrina múltipla 1	Constipação, náuseas, vômitos Dor abdominal, perfuração, hemorragias Pancreatite aguda Gastrinoma, VIPoma, outros
Hipoparatireoidismo	Má-absorção Linfangiectasias intestinais Falência poliendócrina familiar	Diarreia, esteatorreia Enteropatia perdedora de proteínas Monilíase do esôfago, hipogonadismo, insuficiência adrenal, hipotireoidismo, diabetes

matosos, que tendem a ser maiores do que na população geral, múltiplos e de localização predominante no cólon direito. A incidência de câncer de cólon é quase o dobro da observada em populações não acromegálicas[23].

Manifestações gastrintestinais são comuns em pacientes com hiperparatireoidismo e incluem dor e desconforto abdominais, náuseas, vômitos, anorexia e constipação intestinal, sintomas estes relacionados à hipercalcemia. Já a hipocalcemia induzida pelo hipoparatireoidismo pode estar associada a má-absorção, esteatorreia, constipação e, raramente, pseudo-obstrução intestinal. O hipoparatireoidismo idiopático pode coexistir com a doença celíaca e, nestes casos, o aparente mecanismo autoimune envolvido pode ser revertido com a instituição da dieta sem glúten[24].

A doença de Fabry é um distúrbio ligado ao cromossoma X do metabolismo dos esfingolipídios, caracterizado pela deficiência de alfa-galactosidase A e acúmulo de ceramida triexosídio em muitos tecidos. Esses pacientes podem apresentar dor abdominal recorrente, diarreia, supercrescimento bacteriano, diverticulose do jejuno, além de retardo do esvaziamento gástrico, perda fecal aumentada de sais biliares e colelitíase. Pode haver melhora dos sintomas com a utilização de metoclopramida, tetraciclina e terapia de reposição enzimática.

Doenças renais

Em pacientes portadores de nefropatia crônica, distúrbios da motilidade do intestino delgado podem predispor ao supercrescimento bacteriano e, consequentemente, à diarreia[25]. Outras complicações incluem íleo paralítico, ulcerações e doença isquêmica intestinal.

Os nefropatas crônicos parecem ser mais predispostos a desenvolver perfuração diverticular do cólon, fecaloma e úlceras de ceco e reto. Alguns casos de diarreia, em pacientes urêmicos, parecem estar relacionados a anormalidades no metabolismo dos sais biliares[26].

Doenças neurológicas

Na esclerose múltipla, incontinência fecal e constipação podem ser observadas em até 70% dos casos. O mecanismo está relacionado à disfunção do músculo puborretal e dos esfíncteres anais interno e externo. Em pacientes com doença limitada e não progressiva, o treinamento com *biofeedback* pode ser benéfico[27].

Muitos pacientes com lesão medular apresentam distúrbios da função intestinal. Urgência e incontinência fecais têm importante repercussão sobre a qualidade de vida desses pacientes. Há perda da sensação de enchimento do reto e do controle voluntário da defecação. A constipação intestinal também é uma complicação comum. O tratamento deve ser individualizado e baseado em exercícios físicos e medidas para evitar a constipação intestinal. Alguns pacientes podem aprender a proceder à distensão digital do reto e deflagrar o reflexo da defecação. Outra opção, reservada aos casos mais graves, é a realização de colostomia[28].

Portadores de doenças do sistema nervoso autônomo, congênitas ou neurodegenerativas podem apresentar redução da motilidade gastrintestinal, supercrescimento bacteriano e diarreia.

Outra afecção, ainda pouco estudada, é a hipotensão ortostática pós-prandial que ocorre em idosos e pacientes com disfunção autonômica. É caracterizada pela queda da pressão arterial sistólica, no período pós-prandial, igual ou maior a 20 mmHg. Sua manifestação clínica mais comum é a ocorrência de síncopes ou pré-síncopes no período pós-prandial e, embora infrequentes, náuseas e dores abdominais podem ocorrer[29].

Doenças cardiovasculares

Algumas doenças cardiovasculares têm repercussão e sintomatologia gastrintestinal. A insuficiência cardíaca congestiva, o *cor pulmonale* ou a pericardite constritiva, por exemplo, podem cursar com má-absorção ou enteropatia perdedora de proteínas. A doença isquêmica cardíaca representa um fator de risco para a colite isquêmica. Já na cardiomiopatia hipertrófica, com uma certa frequência, observa-se a presença de angiodisplasias do intestino delgado e do cólon. A síndrome de Heyde corresponde à associação de angiodisplasias colônicas, estenose aórtica e sangramentos gastrintestinais e, embora controverso, o tratamento cirúrgico (troca da válvula) parece reverter o distúrbio adquirido da hemostasia, relacionado à proteólise de grandes multímeros do fator de Von Willebrand, resultando na resolução dos sangramentos[30].

A displasia fibromuscular, doença vascular não inflamatória e não aterosclerótica, geralmente acomete as artérias renais e carótidas, mas também pode afetar as artérias mesentéricas e desencadear angina abdominal e isquemia intestinal aguda.

Doente crítico

A pseudo-obstrução colônica aguda, dilatação intestinal na ausência de um fator mecânico, também chamada síndrome de Ogilvie, é uma complicação observada em pacientes com doenças agudas graves, como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, peritonite, sepse ou no pós-operatório de grandes cirurgias. Clinicamente, observa-se importante distensão abdominal, geralmente indolor, com parada da eliminação de gases e fezes, muito embora até 41% dos casos possam eliminar alguma quantidade de gases ou mesmo cursar com diarreia. O achado característico na radiografia simples do abdome é a dilatação do cólon, preferencialmente do ceco e dos cólons ascendente e transverso, mas, em alguns casos, com dilatação do intestino delgado concomitante. A presença de ar na região do retossigmoide pode excluir a presença de obstrução mecânica pela radiografia simples do abdome, mas, quando ausente, a exclusão de um fator obstrutivo torna-se impossível apenas por este exame. O enema contrastado (evita-se o bário pelo risco de

perfuração, em torno de 1,2%), a colonoscopia e a tomografia computadorizada podem auxiliar no diagnóstico.

O tratamento baseado na correção dos fatores precipitantes, como infecções, hipovolemia, hipoxemia, distúrbios eletrolíticos e suspensão de medicamentos predisponentes, pode reverter de 83 a 96% dos casos em dois a seis dias. Devido ao distúrbio da motilidade intestinal e à possível necessidade de cirurgia de emergência, recomenda-se a instituição de jejum e hidratação endovenosa. Caso o diâmetro do ceco permaneça acima de 9 cm com as medidas iniciais, deve-se proceder à descompressão nas primeiras 72 horas, na tentativa de reduzir o risco de óbito. Embora não haja comprovado benefício sobre as taxas de mortalidade, a tentativa de descompressão farmacológica pode ser realizada com neostigmina (2 a 2,5 mg, por via endovenosa, em um a cinco minutos), caso não haja contraindicações (frequência cardíaca < 60 bpm; pressão arterial < 90 mmHg; broncoespasmo ativo; níveis séricos de creatinina > 3 mg/dL; sinais de perfuração intestinal). A reversão da pseudo-obstrução é observada em 73 a 100% dos casos com a terapia farmacológica, que quando ineficaz deverá ser seguida da descompressão endoscópica. Em razão de seu prognóstico ruim, a descompressão cirúrgica é reservada aos casos refratários às medidas anteriores ou na eventualidade de perfurações ou peritonites. No geral, a síndrome de Ogilvie possui taxas de mortalidade que variam de 0 a 32%, na dependência das condições clínicas subjacentes dos pacientes[31].

Em doentes agudamente enfermos, com eventos cardíacos ou hipotensivos, a colite isquêmica também é uma complicação conhecida e potencialmente fatal.

Em 2003, um novo coronavírus foi identificado como causa da epidemia de síndrome respiratória aguda grave (*severe acute respiratory syndrome* [SARS]). A replicação foi observada no intestino delgado e no cólon, e a detecção nas fezes pode ocorrer em até 10 semanas após o início dos sintomas. A ocorrência de diarreia pode chegar a 15 a 20% dos casos e a quase 50% naqueles com necessidade de internação hospitalar; anemia e elevação de aminotransferases podem estar presentes[32].

Doenças infiltrativas

A amiloidose intestinal pode ser assintomática, as manifestações intestinais incluem: isquemia e infartos intestinais, pela deposição de substância amiloide na parede dos vasos; dismotilidade intestinal, pelo comprometimento das camadas musculares do intestino; redução da capacidade absortiva do intestino, pela infiltração da mucosa. A dismotilidade intestinal pode originar constipação, megacólon ou pseudo-obstrução intestinal.

Os quadros diarreicos têm origem na deposição de substância amiloide, no desenvolvimento de doença pancreática com esteatorreia, na má-absorção de sais biliares ou no trânsito intestinal acelerado. Sangramentos intestinais, pela fragilidade capilar, e enteropatia perdedora de proteínas também podem ocorrer. No estudo radiográfico contrastado do intestino, observam-se espessamento das pregas mucosas e ulcerações no intestino delgado, assim como falhas de enchimento, ulcerações isquêmicas, estreitamentos e rigidez no intestino grosso, especialmente do cólon sigmoide e reto; a tomografia computadorizada pode demonstrar hemorragias intramurais e espessamento difuso da parede intestinal.

O diagnóstico é definido pela demonstração histológica da proteína amiloide nos tecidos acometidos, corados pelo vermelho Congo. A biópsia da gordura abdominal é um procedimento seguro e simples, positiva em 85% dos casos de amiloidose primária. As biópsias de reto e intestino delgado têm sensibilidade de 75 e 83%, respectivamente. Não há tratamento específico para a amiloidose, mas agentes procinéticos são úteis nos pacientes com dismotilidade. O tratamento cirúrgico descompressivo é uma opção na doença colônica intratável[9] (Quadro 6).

Na sarcoidose, o envolvimento intestinal tem sido pouco descrito, mas há relatos da ocorrência de má-absorção e enteropatia perdedora de proteínas, possivelmente se-

Quadro 6. Sinais, sintomas e manifestações clínicas gastrintestinais da amiloidose

Localização	Sintomas	Sinais	Manifestações clínicas
Boca	Aumento da língua, sangramentos, dor de dente, parestesias, boca seca	Macroglossia, redução da mobilidade e induração da língua, lesões nodulares da língua e mucosa bucal, hipertrofia de parótidas, lesões hemorrágicas orais	Disfonia, mastigação e deglutição dificultadas, síndrome sicca, claudicação de mandíbula, obstrução de vias aéreas superiores, apneia do sono
Esôfago	Pirose, disfagia		Dismotilidade do esôfago, esofagite
Estômago	Náuseas, vômitos, dor epigástrica, anorexia, plenitude, sangramento, perda ponderal	Caquexia	Erosões e ulcerações, nódulos amiloides gástricos, gastroparesia, obstrução do esvaziamento gástrico
Intestino delgado	Diarreia, constipação, dor abdominal, sangramento, perda ponderal	Caquexia	Isquemia intestinal, sangramento, obstrução, pseudo-obstrução, má-absorção
Cólon	Diarreia, constipação, dor abdominal, sangramento	Caquexia	Isquemia colônica, sangramento, pseudo-obstrução, incontinência fecal, volvo, polipose amiloide
Pâncreas	Diarreia/esteatorreia, dor abdominal		Insuficiência exócrina do pâncreas, pancreatite

cundárias ao envolvimento dos linfonodos mesentéricos determinando obstrução linfática. A mucosa do cólon pode apresentar-se friável, com hiperplasia nodular, polipose ou lesões obstrutivas que simulam carcinomas[33].

Doenças hematológicas

Pacientes hematológicos, como os portadores de leucemias, apresentam complicações digestivas que podem estar relacionadas tanto à doença quanto ao tratamento instituído. Essas complicações são observadas em quase metade dos pacientes e são mais frequentes nos portadores de leucemia mieloide aguda (LMA). Infiltração pelas células leucêmicas, imunodeficiência, distúrbios da coagulação e toxicidade por drogas são os mecanismos mais frequentemente envolvidos.

A imunodeficiência e a imunocitopenia podem precipitar o aparecimento de úlceras agranulocíticas no tubo digestivo, com invasão bacteriana e sangramentos. Já os distúrbios da coagulação são causa de hematomas intramurais e necrose hemorrágica intestinal. A radioterapia é recomendada, por alguns autores, como opção terapêutica na vigência de lesões leucêmicas sangrantes gástricas ou colônicas.

Portadores de leucemias agudas (5%) ou crônicas (3%) podem desenvolver abdome agudo, em decorrência de apendicite aguda, abscesso intra-abdominal ou perfuração intestinal. A enterocolite necrosante e a tiflite (inflamação do ceco) leucêmica são complicações incomuns, mas graves e muitas vezes fatais. Caracteristicamente, a tiflite leucêmica manifesta-se após a quimioterapia indutora, geralmente precedida por neutropenia, e atinge cerca de 6,5% dos pacientes com LMA e 4,6% dos casos de leucemia linfocítica aguda. O quadro clínico é caracterizado por febre e dor em quadrante inferior direito do abdome, de forte intensidade, acompanhadas de diarreia sanguinolenta em até 35% dos casos. O espessamento da parede do ceco é observado à ultrassonografia ou à tomografia de abdome e, quando maior que 10 mm, está associado a elevadas taxas de mortalidade (em torno de 60%)[34]. O tratamento é baseado na hidratação endovenosa e, conforme a necessidade, na administração de filgrastima, concentrados de hemácias ou plaquetas e antibióticos de amplo espectro. Excepcionalmente, é necessário o tratamento cirúrgico.

As leucemias podem cursar com colite pseudomembranosa na ausência de antibioticoterapia, além de úlceras colônicas neutropênicas ou estercorais e abscessos perirretais. O Quadro 7 descreve outras complicações, incluindo algumas de ocorrência menos comum.

Já na mastocitose sistêmica, em que há denso infiltrado de mastócitos na medula óssea, baço, fígado, linfonodos e no trato gastrintestinal, com hiperistaminemia e hipersecreção gástrica, observam-se a ocorrência de diarreia e algum grau de má-absorção em até 60% dos pacientes e, embora não devidamente explicada, a fisiopatogenia é atribuída a alterações morfológicas na mucosa absortiva. O emprego de bloqueadores dos receptores H_2 ou H_1, anticolinérgicos, cromoglicato de sódio ou corticosteroides pode aliviar a diarreia (mas não a má-absorção) e as dores abdominais em alguns casos.

Quadro 7. Complicações gastrintestinais das leucemias
Invasão leucêmica
Obstrução mecânica (íleo adinâmico, intussuscepção)
Ulceração mucosa (hemorragia, perfuração)
Obstrução do ducto pancreático/biliar
Pneumatose intestinal
Imunodeficiência
Enterocolite necrosante (tiflite)
Infecções (abscesso perirretal, sepse, apendicite)
Infecções oportunistas (mucosite, candidíase, herpes simples, citomegalovírus, colite pseudomembranosa)
Distúrbios da coagulação
Hemorragia intramural (necrose hemorrágica, obstrução)
Sangramento digestivo
Toxicidade por drogas
Mucosite
Náuseas e vômitos
Íleo paralítico, megacólon
Necrose intestinal
Pancreatite

A deposição de imunoglobulinas M (IgM) na mucosa intestinal, observada na macroglobulinemia de Waldenström, está associada ao desenvolvimento de diarreia, esteatorreia, enteropatia perdedora de proteínas, pseudo-obstrução intestinal e sangramentos ocultos.

Diversos distúrbios da coagulação, associados a diferentes doenças hematológicas, podem ser causa de hemorragias intra-abdominais espontâneas, sangramentos e hematomas intramurais, obstrução ou intussuscepção intestinal (Quadro 8).

Quadro 8. Causas de hematomas intramurais intestinais
Plaquetopenia
Trombocitopenia idiopática
Síndrome hemolítica urêmica
Leucemia
Hiperesplenismo
Disfunção plaquetária
Trombastenia de Glanzmann
Síndrome de Bernard-Soulier
Distúrbios da coagulação
Hemofilia
Doença de von Willebrand
Farmacoterapia
Heparina/warfarina
Trombolíticos
Trauma
Trauma abdominal
Manipulação endoscópica
Vômitos incoercíveis (esôfago)
Vasculites
Poliarterite nodosa
Púrpura de Henoch-Schönlein
Síndrome de Ehlers-Danlos

Os fenômenos vaso-oclusivos da anemia falciforme são caracterizados pelo aparecimento de febre, dor óssea e, muitas vezes, dor abdominal de difícil diferenciação com algumas afecções cirúrgicas, como colecistite, infarto intestinal, apendicite ou pancreatite. Nas crises vaso-oclusivas, a dor abdominal tende a ser difusa e associada à dor torácica e de membros superiores ou inferiores; caracteristicamente, observa-se melhora em até 48 horas após o início do tratamento com hidratação e oxigenoterapia.

Manifestações pancreáticas e biliares

Doenças reumáticas e colagenoses

Esclerose sistêmica progressiva

A secreção exócrina do pâncreas está comprometida em um terço dos pacientes com esclerodermia. O desenvolvimento de pancreatite calcificante idiopática e necrose pancreática isquêmica secundária à arterite também são descritos. A motilidade da vesícula biliar está preservada.

Lúpus eritematoso sistêmico

A pancreatite aguda é uma manifestação infrequente do LES e, por esse motivo, as medicações em uso devem ser avaliadas como possíveis etiologias da doença pancreática. A forma idiopática da doença é mais comum em pacientes com LES do que em controles não lúpicos e, geralmente, os índices de atividade da doença são elevados nestes pacientes. Além disso, nos portadores de LES com pancreatite aguda idiopática, evidências de atividade lúpica em outros órgãos e a melhora do pâncreas com a instituição da corticoterapia são elementos que reforçam a existência da entidade denominada pancreatite lúpica.

Existem relatos na literatura da ocorrência de colecistite acalculosa em pacientes lúpicos. Em muitos deles, o estudo histopatológico da vesícula biliar, após a colecistectomia, releva a presença de vasculites. Embora não existam evidências científicas, caso não haja sinais de infecção, o tratamento inicial pode ser realizado com corticosteroides ou ciclofosfamida endovenosos[2].

Outras doenças reumáticas

Assim como na esclerodermia, muitos pacientes portadores da síndrome de Sjögren apresentam algum grau de comprometimento da função exócrina do pâncreas, embora poucos estudos tenham avaliado esta questão.

Algumas vasculites, como PAN, síndrome de Churg Strauss e púrpura de Henoch-Schönlein, podem cursar com quadros de pancreatite ou colecistite agudas.

Doenças endocrinometabólicas

Diabetes melito

A incidência de pancreatite aguda e a insuficiência pancreática estão aumentadas em pacientes com diabetes melito. Esse também representa um fator de risco para o câncer de pâncreas e, muitas vezes, é um sinal precoce de instalação da neoplasia.

Na ocorrência de cetoacidose diabética, elevações inespecíficas da amilase e lipase séricas (< 3 vezes o limite superior da normalidade) são observadas em cerca de 15 a 25% dos casos. Porém, quando a pancreatite aguda é a causa da cetoacidose diabética, o prognóstico é grave, com elevadas taxas de mortalidade.

Em pacientes diabéticos, estase biliar e bile litogênica são fatores associados à maior incidência de colelitíase, coledocolitíase e colangite, que tendem a formas de apresentação mais graves do que em não diabéticos.

Outras doenças endocrinometabólicas

Uma pequena porcentagem dos portadores de hiperparatireoidismo (1 a 2%) pode desenvolver pancreatite aguda. A melhora da pancreatite aguda ou o aparecimento de pancreatites graves também pode ocorrer logo após a realização de paratireoidectomias.

Doenças renais

De origem desconhecida, a insuficiência exócrina do pâncreas tem sido relatada em nefropatas crônicos. Nesse contexto, a melhora clínica pode ser obtida com a reposição de extratos pancreáticos[35].

Doente crítico

Em pacientes criticamente enfermos, na unidade de terapia intensiva, a ocorrência de dor abdominal aguda ou sepse abdominal podem ser secundárias à colecistite acalculosa. O tratamento inclui antibioticoterapia, com cobertura para os germes entéricos, e a colecistectomia[36].

Já hipotensão e choque são situações diretamente relacionadas com a ocorrência de pancreatite aguda grave (Figura 8). O colapso cardiovascular é reconhecido como um importante fator prognóstico na pancreatite aguda, mas, embora controverso, também parece ser verdade que o choque *per se* seja um fator indutor de inflamação pancreática. O "pâncreas do choque" (*shock pancreas*) tem sido descrito em decorrência de eventos isquêmicos, por

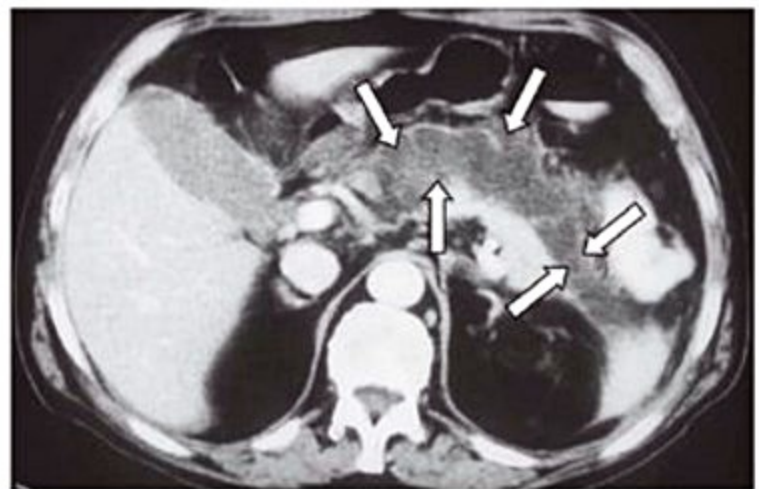



Figura 8. Tomografia computadorizada do abdome com contraste endovenoso: pancreatite necrosante. Áreas do parênquima pancreático sem realce pós-contraste caracterizam a necrose pancreática (setas).

exemplo, pós-trauma ou cirurgias cardiovasculares. Entretanto, a fisiopatogenia e a relevância clínica permanecem objetos de discussão[37].

Doenças hematológicas

A hemólise crônica é um fator que predispõe à formação de cálculos biliares pigmentados. Nos portadores de anemia falciforme, que sabidamente possuem elevado risco de complicações cirúrgicas e anestésicas, a colecistectomia não é indicada na colelitíase assintomática. Entretanto, nos quadros recorrentes de dor abdominal, com difícil diferenciação entre crises intra-hepáticas e colecistites, a colecistectomia é recomendada[38]. O risco de complicações anóxicas durante a cirurgia deve ser minimizado com hidratação vigorosa, transfusão de hemácias e oxigenoterapia no intra- e no pós-operatório.

Outras manifestações e as relacionadas ao tratamento

Doenças reumáticas e colagenoses

A maioria das manifestações gastrintestinais em pacientes com AR é secundária ao uso de medicamentos, como AINE, corticosteroides e drogas antirreumáticas modificadoras da doença. Em pacientes com doenças reumáticas, os AINE são as drogas responsáveis por grande parte das complicações: perfurações, hemorragias, ulcerações gastroduodenais e intestinais, estenoses, exacerbação de doença diverticular dos cólons ou doença inflamatória intestinal. Os fatores de risco para complicações com o uso desses fármacos são: idade acima dos 60 anos, história prévia de úlcera péptica, uso concomitante de corticosteroides ou anticoagulantes. O uso de inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COX-2) diminui, mas não anula, o risco de complicações. O *Helicobacter pylori* é um fator de risco independente que parece atuar sinergicamente com os AINE, existindo forte tendência na literatura de indicar a pesquisa e a erradicação em pacientes que iniciarão o uso crônico de AINE. Deve-se associar, profilaticamente, um inibidor de bomba de prótons para pacientes considerados de risco em uso de AINE[39].

Entre as drogas antirreumáticas modificadoras da doença, os sais de ouro podem causar diarreia, enterocolite, megacólon tóxico e óbito. A enterocolite geralmente ocorre algumas semanas após o início do tratamento e manifesta-se por náuseas, vômitos, diarreia e febre, além de eosinofilia periférica em 25% dos casos. Embora o cólon seja o segmento mais acometido, todo o tubo digestivo é afetado. O tratamento inclui redução ou suspensão da medicação e a utilização de antidiarreicos, corticosteroides ou agentes quelantes.

A leflunomida, utilizada por exemplo no tratamento da AR e do LES, pode induzir diarreia em um terço dos pacientes e casos graves de hepatotoxicidade. Outras drogas hepatotóxicas são o metotrexato, os corticosteroides (esteato-hepatite), a azatioprina e a hidroxicloroquina. Síndrome *lupus-like* induzida por drogas e hepatite já foram descritas com o uso de sinvastatina e minociclina (usada no tratamento da acne e AR).

Pacientes com LES e neutropenia grave podem desenvolver úlceras orais e mucosite, que podem complicar o tratamento com ciclofosfamida e metotrexato. Observa-se melhora com a suplementação de ácido fólico, particularmente nos pacientes em uso de metotrexato.

A ocorrência de pancreatite aguda em pacientes reumáticos é muitas vezes secundária ao uso de medicamentos como corticosteroides, azatioprina e diuréticos tiazídicos.

A vasculite reumatoide pode ocorrer nos casos de artrite reumatoide mais graves e apresentar, embora raramente, manifestações gastrintestinais, como colecistite ou apendicite isquêmicas, ulcerações ou infartos intestinais, pancolites ou mesmo hemorragias intra-abdominais secundárias à ruptura de aneurismas viscerais.

Dor abdominal é uma queixa relativamente comum em pacientes com LES, a incidência pode chegar a 37% dos casos. A etiologia está relacionada a complicações da própria doença ou do tratamento, ou ainda ao aparecimento de outras afecções não relacionadas ao LES. O Quadro 9 resume as causas de dor abdominal nos pacientes com LES.

A presença de ascite pode ser observada em 8 a 11% dos pacientes com LES. Pode ser de natureza aguda ou crônica, inflamatória ou não inflamatória. O líquido ascítico de instalação aguda pode ser secundário à vasculi-

Quadro 9. Causas de dor abdominal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES)[2]

Relacionadas ao LES	Relacionadas ao tratamento	Não relacionadas ao LES
Serosite	Gastrite, duodenite	Gastroenterite infecciosa
Vasculite intestinal/colite	Úlcera péptica ± com perfuração	Doença inflamatória intestinal
Má-absorção	Pancreatite	Colecistite/colangite
Pseudo-obstrução intestinal	Sepse intra-abdominal	Pancreatite
Enteropatia perdedora de proteínas	Enterite infecciosa	Hepatite viral
Doença intestinal isquêmica	Colite infecciosa	Bridas e aderências cirúrgicas
Trombose mesentérica	Peritonite bacteriana	Apendicite
Trombose da veia hepática		Diverticulite
Hepatite		Intussuscepção
Pancreatite		Ginecológicas
Colecistite acalculosa		Ruptura de aneurisma vascular

te mesentérica e à peritonite por atividade lúpica, infecção, infarto intestinal, perfuração visceral ou pancreatite. Já a ascite de longa duração pode ocorrer em decorrência de hipoalbuminemia (síndrome nefrótica, enteropatia perdedora de proteínas, cirrose hepática), peritonite lúpica, insuficiência cardíaca direita, pericardite constritiva, trombose da veia hepática, neoplasias malignas ou tuberculose. A peritonite inflamatória é geralmente dolorosa, mas pode ser mascarada pelo tratamento imunossupressor; entretanto, vale lembrar que a peritonite lúpica pode simular um abdome agudo cirúrgico e resultar na realização de laparotomia desnecessária.

A peritonite lúpica leve pode responder ao tratamento com AINE, mas a maioria dos casos responde melhor e mais rapidamente à corticoterapia. Nos casos refratários ou recorrentes, a pulsoterapia com metilprednisolona ou a terapia imunossupressora com azatioprina, ciclosporina A ou ciclofosfamida deve ser empregada.

O Quadro 10 resume os medicamentos utilizados no tratamento das complicações digestivas das doenças sistêmicas.

Considerações finais

Manifestações digestivas de várias doenças sistêmicas foram discutidas, com ênfase nos mecanismos e nas formas de apresentação, nos métodos diagnósticos e terapêuticos disponíveis, e expostas da seguinte forma:

- Manifestações orofaríngeas: úlceras orais; doenças reumáticas e colagenoses (AR, esclerodermia, LES, poli/dermatomiosite, síndrome de Sjögren, miosite com corpúsculo de inclusão) e doenças neurológicas.

Quadro 10. Posologia habitual de medicamentos utilizados no tratamento de complicações digestivas das doenças sistêmicas

Classe	Posologia
Inibidores da bomba de prótons	Omeprazol 10-20-40 mg, VO, 1-2 vezes/dia Pantoprazol 20-40 mg, VO, 1-2 vezes/dia Rabeprazol 10-20 mg, VO, 1-2 vezes/dia Lansoprazol 15-30 mg, VO, 1-2 vezes/dia Esomeprazol 20-40 mg, VO, 1-2 vezes/dia
Procinéticos	Metoclopramida 10-30 mg, VO, 3-4 vezes/dia, antes das refeições Domperidona 10-40 mg, VO, 3-4 vezes/dia, antes das refeições Bromoprida 10-20 mg, VO, 3-4 vezes/dia, antes das refeições Maleato de trimebutina 200 mg, VO, 3 vezes/dia Tegaserode 6 mg, VO, 2 vezes/dia Eritromicina 125 mg, VO, 2-3 vezes/dia, antes das refeições Prucaloprida 1-2mg, VO, 1 vez/dia.
Antieméticos	Prometazina 12,5-50 mg, VO/IM/EV, 4-6 vezes/dia Dimenidrato 50-100 mg, VO/IM/EV, 4-6 vezes/dia Ondansetrona 4-16 mg, VO/IM/EV, 2-3 vezes/dia Meclizina 25-50 mg, VO, 1-2 vezes/dia Clorpromazina 10-50 mg, VO/IM/EV, 4-6 vezes/dia
Antibióticos	Ciprofloxacino 500 mg, VO, 12/12 horas Norfloxacino 400 mg, VO, 12/12 horas Metronidazol 250 mg, VO, 8/8 horas Doxiciclina 100 mg, VO, 12/12 horas Tetraciclina 500 mg, VO, 6/6 horas Amoxicilina + clavulonato 500 mg, VO, 8/8 horas Cloranfenicol 250 mg, VO, 6/6 horas Neomicina 500 mg, VO, 6/6 horas Sulfametoxazol+trimetoprima 800/1.600 mg, VO, 12/12 horas
Prebióticos	Fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos, gentio-oligossacarídeos, inulina, isomalto-oligossacarídeos, lactulose, lactossucrose, oligossacarídeos de soja
Probióticos	Espécies de *Lactobacillus: L. acidophilus, L. bulgaricus, L. casei, L. johnsonn, L. lactis, L. plantarum, L. reuteri* Espécies de *Bifidobacterium: B. adolescentis, B. bifidum, B. breve, B. infantis, B. lactis, B. longum* Outras espécies: *Bacillus cereus, Enterococcus faecalis, E. coli Nissle 1917, S. boulardii, S. cerevisiae, S. thermophilus*
Antidiarreicos	Loperamida 2-4 mg, VO, 3-4 vezes/dia Codeína 15-30 mg, VO, 3-4 vezes/dia Subsalicilato de bismuto 250 mg, VO, 1/1 hora (dose máxima: 4,2 g/dia) Colestiramina 4 g, VO, 2-4 vezes/dia Hidróxido de alumínio 300-600 mg, VO, 4-6 vezes/dia Octreotida 50-100 µg, SC, 2-3 vezes/dia Octreotida de ação prolongada 10-20 mg, IM, 1 vez/mês Ondansetrona 4-16 mg, VO/IM/EV, 2-3 vezes/dia

VO: via oral; SC: via subcutânea; IM: via intramuscular; EV: via endovenosa.

■ Manifestações esofágicas: doenças reumáticas e colagenoses (AR, esclerodermia, LES, poli/dermatomiosite, DMTC, síndrome de Sjögren, doença de Behçet), endocrinometabólicas (diabetes, tireoidopatias) e infiltrativas (amiloidose, sarcoidose, EE).

■ Manifestações gástricas: doenças reumáticas (esclerodermia, LES), endocrinometabólicas (diabetes), renais (doença renal crônica), neurológicas (dor abdominal neurogênica, trauma/acidente vascular encefálico, lesão medular), doente crítico (LAMGD), doenças infiltrativas (sarcoidose) e hematológicas (mastocitose sistêmica).

■ Manifestações intestinais: doenças reumáticas (esclerodermia, LES, poli/dermatomiosite, vasculites, doença de Behçet, espondiloartropatias soronegativas, febre familiar do mediterrâneo, síndrome de Marfan/Ehlers-Danlos), endocrinometabólicas (diabete, tireoidopatias, insuficiência adrenal, feocromocitoma, hipercortisolismo, hiper/hipoparatireoidismo, doença de Fabry), renais (doença renal crônica), neurológicas (esclerose múltipla, lesão medular, doenças do sistema nervoso autônomo, hipotensão ortostática pós-prandial), cardiovasculares, doente crítico (síndrome de Ogilvie, colite isquêmica, síndrome respiratória aguda grave), doenças infiltrativas (amiloidose, sarcoidose), hematológicas (leucemias, mastocitose sistêmica, macroglobulinemia de Waldenström, distúrbios da coagulação, anemia falciforme).

■ Manifestações pancreáticas e biliares: doenças reumatológicas (esclerodermia, LES, síndrome de Sjögren, vasculites), endocrinometabólicas (diabete, hiperparatireoidismo), renais (doença renal crônica), doente crítico (colecistite acalculosa, pancreatite aguda), hematológicas (anemia falciforme).

■ Outras manifestações e as relacionadas ao tratamento: doenças reumáticas e colagenoses (AR, LES).

Referências bibliográficas

1. Porter SR, Leao JC. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:295-306.
2. Mok CC. Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations os systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19:741-66.
3. Chaves DM, Sakai P, Fylyk SN. Doenças sistêmicas com manifestações esofágicas: esofagite eosinofílica. In: Sakai P, Ishioka S, Maluf Filho F, Azzam RS, editores. Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. 2.ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p.245-49.
4. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006;18:211-17.
5. Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glicemic control. Diabetes Care. 2001;24:371-81.
6. Park M, Camilleri M. Gastroparesis: clinical update. Am J Gastroenterol. 2006;101:1129-39.
7. Smith DS, Ferris CD. Current concepts in diabetic gastroparesis. Drugs. 2003;63:1339-58.
8. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: managemente of gastroparesis. Am J Gastroenterology. 2013;108(1):18-38.
9. Jain R, Thiele D. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic diseases. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.705-55.
10. Chalasani N, Cotisonis G, Wilcox CM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. Am J Gastroenterology. 1996;91:2329-32.
11. Rasquin A, Lorenzo CD, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology. 2006;130:1527-37.
12. Worawattanakul M, Rhoads JM, Lichtman SN, Ulshen MH. Abdominal migraine: prophylactic treatment and follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28:37-40.
13. D'Onofrio F, Cologno D, Buzzi MG, Petretta V, Caltagirone C, Casucci C, et al. Adult abdominal migraine: a new syndrome or sporadic feature of migraine headache? A case report. Eur J Neurol. 2006;13:85-8.
14. Kamada T, Fusamoto H, Kawano S, Noguchi M, Hiramatsu K, Masuzawa M, et al. Acute gastroduodenal lesions in head injury. An endoscopic study. Am J Gastroenterology. 1977;68:249-53.
15. McGuire TJ, Kumar VN. Autonomic dysreflexia in the spinal cord-injured. What the physician should know about this medical emergency. Postgrad Med. 1986;80:81-4.
16. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Care Trials Group. N Engl J Med. 1994;330:377-81.
17. Chan FKL, Lau JYW. Treatment of Peptic Ulcer Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. pp.1111-37.
18. Kawaura K, Takahashi T, Kusaka K, Yamakawa J, Itoh T, Kanda T. Spontaneously identified gastric sarcoidosis: a report of three cases. J Int Med Res. 2003;31:239-43.
19. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis and management. Curr Rheumatol Rep. 2012;14:22-9.
20. Rensch MJ, Szyjkowski R, Shaffer RT, Fink S, Kopechy C, Grissmer L, et al. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Gastroenterol. 2001;96:1113-5.
21. Camilleri M, Malagelada JR, Abell TL, Brown ML, Hench V, Zinsmeister AR. Effect of six weeks of treatment with cisapride in gastroparesis and intestinal pseudoobstruction. Gastroenterology. 1989;96:704-12.
22. Guslandi M, Tittobello A. Steroid ulcers: A myth revisited. BMJ. 1992;304:655-6.
23. Renehan AG, O'Connell J, O'Halloran D, Shanahan F, Potten CS, O'Dwyer ST, et al. Acromegaly and colorectal cancer: A comprehensive review of epidemiology, biological mechanisms, and clinical implications. Horm Metab Res. 2003;35:712-25.
24. Wortsman J, Kumar V. Case report – idiopatic hypoparathyroidism co-existing with celiac disease: immunologic studies. Am J Med Sci. 1994;307:420-7.
25. Strid H, Simren M, Stotzer PO, Ringstrom G, Abrahamsson H, Bjornsson ES. Patients with chronic renal failure have abnormal small intestinal motility and a high prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. Digestion. 2003;67:129-37.
26. Gordon SJ, Miller LJ, Haeffner LJ, Kinsey MD, Kowlessar OD. Abnormal intestinal bile acid distribution in azotaemic man: a possible role in the pathogenesis of uremic diarrhea. Gut. 1976;17:58-67.
27. Wiesel PH, Norton C, Glickman S, Kamm MA. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001;13:441-8.
28. Randell N, Lynch AC, Anthony A, Dobbs BR, Roake JA, Frizelle FA. Does a colostomy alter quality of life in patients with spinal cord injury? A controlled study. Spinal Cord. 2001;39:279-82.
29. Puisieux F, Court D, Baheu E, Dipompeo C, Bulckaen H, Dewailly P. Intraindividual reproducibility of postprandial hypotension. Gerontology. 2002;48:315-20.
30. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. N Engl J Med. 2003;349:343-9.
31. Delgado-Aros S, Camilleri M. Pseudo-obstruction in the critically ill. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003;17:427-44.
32. Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Ann Intern Med. 2003;139:715-23.
33. Beniwal RS, Cummings OW, Cho WK. Symptomatic gastrointestinal sarcoidosis: case report and review of the literature. Dig Dis Sci. 2003;48:174-8.
34. Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, et al. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: Prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol. 2001;19:756-61.
35. Sachs EF, Hurwitz FJ, Bloch HM, Milne FJ. Pancreatic exocrine hypofunction in the wasting syndrome of end-stage renal disease. Am J Gastroenterol. 1983;78:170-3.
36. Ko CW, Lee SP. Biliary sludge and cholecystitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003;17:383-96.
37. Isenmann R, Henne-Bruns D, Adler G. Shock and acute pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2003;17:345-55.
38. Schubert TT. Hepatobiliary system in sickle cell disease. Gastroenterology. 1986;90:2013-21.
39. Coelho LG, Maguinilk I, Zaterka S, Parente JM, Passos MCF, Moraes-Filho JPP. 3rd Brasilian Consensus on Helicobacter pylori. Arq Gastroenterol. 2013;50:81-96.

Manifestações Hepáticas nas Doenças Sistêmicas

Débora Raquel Benedita Terrabuio
Eduardo Luiz Rachid Cançado

SUMÁRIO

Manifestações nas doenças reumatológicas

Várias doenças reumatológicas evoluem para comprometimento hepático. A frequência do acometimento, os achados clínicos e as características patológicas variam em diferentes estudos. A ocorrência de cirrose e insuficiência hepática é pouco frequente, sendo comum a existência de alterações clínicas e laboratoriais[1-6].

É importante diferenciar se a alteração hepática é decorrente do uso de drogas hepatotóxicas – relacionadas ao próprio tratamento da doença de base, da concomitância com doenças hepáticas virais, da existência de doença primária do fígado com características de autoimunidade ou, ainda, da manifestação sistêmica de uma doença reumatológica[1-6].

Lúpus eritematoso sistêmico

O fígado não é órgão-alvo de lesão no lúpus e anormalidades hepáticas não estão incluídas nos critérios diagnósticos. Entretanto, cerca de 50% dos pacientes podem apresentar alterações de enzimas hepáticas durante o curso da doença e 12 a 55% apresentam hepatomegalia nos diferentes estudos, sem haver padronização de como foram determinadas as dimensões hepáticas[1,2,4,7]. As principais causas de acometimento hepático são atividade de doença, toxicidade por drogas e, raramente, sobreposição com doença hepática autoimune; doença hepática terminal é rara[4-6]. Em cerca de 20% dos casos, o aumento de enzimas hepáticas ocorre durante os surtos de atividade da doença (havendo correlação com a positividade do anticorpo P ribossomal) e em outros 20% não se descobre uma etiologia para essa alteração[4-6].

Em revisão das causas de aumento de enzimas hepáticas no lúpus, a mais frequente foi decorrente do uso de medicamentos, por exemplo, anti-inflamatórios não hormonais e azatioprina. Geralmente não se observa lesão por ácido acetilsalicílico com doses menores que 2,5 g ao dia ou com níveis sanguíneos inferiores a 25 mg/dL. Os níveis de enzimas hepáticas podem exceder 1.000 UI/L e suspender a medicação normalmente resulta em melhora hepática sem evolução para cronicidade[2]. A toxicidade pela azatioprina pode causar elevações assintomáticas de AST/ALT (predominantemente) ou FALC/Gama-GT, habitualmente reversível com a redução da dose; embora raramente possa ocorrer complicação mais grave, como hiperplasia nodular regenerativa, suspeita diante de achado clínico de hipertensão portal assintomática, com aumento discreto de transaminases ou plaquetopenia, sendo a biópsia hepática essencial para diagnóstico definitivo[4,6].

Outra possível causa de hepatotoxicidade, com relatos esporádicos, é a ciclofosfamida.

Runyon et al., em estudo retrospectivo, avaliaram 238 pacientes com lúpus e detectaram 39% de hepatomegalia clinicamente, sem confirmação por método de imagem, 24% de icterícia e 6% de esplenomegalia. Vinte e um por cento dos pacientes apresentaram aumento discreto dos valores das enzimas hepáticas (menor que quatro vezes o limite superior da normalidade) no curso da doença. Em 25%, houve disfunção hepática grave, com ocorrência de icterícia e três óbitos por falência hepática. As alterações hepáticas foram consideradas decorrentes da própria doença de base, já que foram descartadas causas virais, uso de drogas hepatotóxicas e outros agentes etiológicos. O achado histológico mais comum foi esteatose hepática, encontrada em 12 dos pacientes submetidos à biópsia. Com o tratamento, houve melhora dos níveis das enzimas hepáticas e das alterações histológicas, nos casos em que foi realizada biópsia de controle[8]. No geral, há vários padrões de acometimento histológico no LES, incluindo doença hepática gordurosa não alcoólica do fígado em 20 a 70%, vasculite de pequenos vasos em mais de 20%, hiperplasia nodular regenerativa em 6%, hepatite crônica ativa em 2,5% e fibrose/cirrose hepática em 1,1%, bem como achados sugestivos de cirrose biliar primária e hepatite granulomatosa em alguns poucos casos[4].

Contudo, Harvey et al. demonstraram hepatomegalia em 35% dos casos, com pouca evidência clínica de lesão hepática e achados histológicos com esteatose e necrose central de hepatócitos[9]. Kofman et al. descreveram hepatomegalia em 25 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) (52%), icterícia em 12% e aumento de fosfatase alcalina em 31%. Onze pacientes tinham estudo histológico obtido por biópsia ou autópsia, e todos tinham esteatose. Um deles apresentava hepatite granulomatosa e cinco exibiam infiltrado inflamatório portal leve. Nenhum paciente apresentava doença hepática avançada e não houve óbito por falência hepática[10]. Com base nesses resultados, pode-se questionar se, nas casuísticas de pacientes com lúpus e lesão hepática importante (hepatite de interface exuberante e cirrose), não foram incluídos inadvertidamente doentes cujo diagnóstico mais correto seria de hepatite autoimune, pois os critérios diagnósticos e características clínicas e laboratoriais das duas entidades são superponíveis.

Embora a hepatite autoimune e a hepatite relacionada ao lúpus (hepatite lúpica) sejam entidades clinicamente distintas, há alterações clínicas e laboratoriais semelhantes que podem dificultar o diagnóstico diferencial[1-6]. As principais semelhanças e diferenças entre o LES e a hepatite autoimune estão dispostas no Quadro 1. A concomitância das duas enfermidades é excepcional[11].

Quadro 1. Comparação entre lúpus eritematoso sistêmico e hepatite autoimune

Características clinicolaboratoriais	Lúpus eritematoso sistêmico	Hepatite autoimune
Poliartralgia	Frequente, com artrite	Frequente sem artrite
Rash malar	Frequente	Ausente
Comprometimento renal	Frequente	Excepcional
Quadro neurológico	Psicose	Encefalopatia hepática nas formas fulminantes e na cirrose descompensada
Serosite	Presente	Excepcional
Leucopenia e plaquetopenia	Atividade de doença	Hiperesplenismo
Hipergamaglobulinemia	Presente (níveis menores que 3,0 g%)	Níveis bem mais elevados na hepatite autoimune tipo 1 (níveis maiores que 3,0 g%)
Anticorpo antinúcleo	99%	50-70%
Anti-DNA nativo	40-70%	Excepcional quando pesquisado por imunofluorescência indireta usando *Crithidia luciliae*
Anticorpo P ribossomal	Presente	10%
Anticorpo antimúsculo liso	30%	70%
Anticorpo antiactina	Ausente (padrão tubular excepcional)	90% dos pacientes com antimúsculo liso (padrão tubular frequente)
Anticorpo antimicrossoma de fígado e rim	Ausente	10-20% (hepatite autoimune tipo II)
Anticorpo antiantígeno hepático solúvel	Ausente	30%
Alterações histológicas hepáticas	Inflamação predominantemente lobular, raramente com atividade de interface; esteatose hepática; inflamação portal inespecífica; cirrose hepática excepcional (se realmente presente)	Atividade de interface presente em todos os casos crônicos, rosetas hepatocitárias, infiltrado inflamatório com linfócitos e predomínio de plasmócitos; cirrose hepática em 40% dos pacientes no momento do diagnóstico

Síndrome do anticorpo antifosfolípide

Doença caracterizada por tromboses venosas ou arteriais, abortos recorrentes e presença de anticorpo antifosfolípide, essencialmente anticorpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anticorpo antibeta-2-glicoproteína[4-6]. Inúmeras alterações hepáticas foram descritas, com relatos de síndrome de Budd-Chiari, trombose portal e doenças com base vascular envolvendo vasos intra-hepáticos de pequeno calibre.

Em 1998, Perez-Ruiz et al. descreveram o possível papel do anticorpo anticardiolipina na patogênese da hiperplasia nodular regenerativa, desordem rara, caracterizada por transformação micronodular difusa do parênquima hepático sem septos fibrosos entre os nódulos, delimitados por cordões de hepatócitos comprimidos. A obliteração de pequenos ramos portais, secundariamente à síndrome do anticorpo antifosfolípide, causaria atrofia dos lóbulos hepáticos e iniciaria hiperplasia compensatória dos lóbulos adjacentes com vascularização normal. A apresentação clínica é caracterizada por alteração das enzimas hepáticas incaracterísticas, às vezes com aumento destacado das enzimas canaliculares, e sinais de hipertensão portal[12].

Contudo, inúmeras doenças sistêmicas, principalmente doenças autoimunes e mieloproliferativas, são acompanhadas de hiperplasia nodular regenerativa, como artrite reumatoide, síndrome de Felty, LES, esclerose sistêmica, poliarterite nodosa, crioglobulinemia, miastenia *gravis*, tireoidite, gamopatia monoclonal, policitemia vera, leucemia mieloide crônica, linfoma Hodgkin e linfoma não Hodgkin[1-3,13]. A história natural da hiperplasia nodular regenerativa não está bem estabelecida. Setenta por cento dos pacientes apresentam hipertensão portal, com ocorrência de varizes esofágicas, com ou sem ascite. O transplante hepático pode ser necessário (Figura 1).

Artrite reumatoide

O envolvimento hepático não é reconhecido como achado extra-articular significativo da artrite reumatoide, embora estudos recentes sugiram que 18 a 50% dos pacientes apresentem alterações de enzimas hepáticas, particularmente da fosfatase alcalina de origem hepática, com elevação simultânea da 5-nucleotidase e gamaglutamil transpeptidase[1-6]. O significado clínico dessas anormalidades não está bem definido. Podem representar resposta inflamatória inespecífica variando de acordo com a atividade da artrite, sem relação com duração ou estádio da doença, idade do paciente ou história medicamentosa.

Figura 1. Hiperplasia nodular regenerativa.

Histologicamente, não há anormalidade estrutural e a maioria das biópsias hepáticas revela apenas alterações inespecíficas. Em estudo com 117 pacientes com artrite reumatoide sem complicação extra-articular, 35% das biópsias eram normais, 43% apresentavam fígado reacional e 22%, esteatose[1,2].

É importante ressaltar a possibilidade de hepatotoxicidade de medicamentos utilizados no tratamento da artrite reumatoide. Os sais de ouro, por exemplo, podem provocar colestase com manifestações de hipersensibilidade, incluindo *rash* cutâneo e eosinofilia, com achado histológico dos grânulos do sal, como pigmento amarronzado no interior de macrófagos e como partículas em lisossomos na microscopia eletrônica. O uso crônico de metotrexato está associado à fibrose e à cirrose hepática, com potencial risco de hepatotoxicidade.

Síndrome de Felty

Complicação rara e grave da artrite reumatoide, ocorre em cerca de 1% dos pacientes, caracterizada pela tríade de artrite reumatoide, leucopenia e esplenomegalia. Tende a apresentar manifestações extra-articulares e doença articular grave. A etiologia é desconhecida e parece ter base genética.

A incidência de acometimento hepático é desconhecida, mas, em uma série de casos, Sienknecht et al.[14] relataram 68% de hepatomegalia e 25% de anormalidades nos testes de função hepática. A hiperplasia nodular regenerativa foi encontrada em até 35% das autópsias de pacientes com síndrome de Felty e alterações de função hepática.

Doença de Still

A doença de Still no adulto é rara e de etiologia desconhecida. Está relacionada entre as causas mais frequentes à febre de origem indeterminada. Em cerca de 75% dos casos, a doença se manifesta entre 16 e 35 anos e a prevalência é semelhante em ambos os sexos. O diagnóstico é baseado em achados clínicos e laboratoriais, após a exclusão de outras doenças febris. É uma das formas clínicas da doença reumatoide juvenil, podendo também acometer adultos. Deformidades articulares raramente ocorrem e os testes laboratoriais para fator reumatoide e anticorpos antinucleares são negativos[1-6].

Em estudo retrospectivo de 10 anos com 12 pacientes, a hepatomegalia esteve presente em 41% dos casos, anormalidades de testes de função hepática em 92%, in-

cluindo 17% de pacientes com aminotransferases acima de cinco vezes o normal e 83% entre 2 e 5 vezes o normal. Houve resolução espontânea das alterações ou após tratamento da doença de base. Embora se observasse elevação significativa das enzimas hepáticas, 75% dos pacientes eram assintomáticos[3].

Polimiosite

Doença inflamatória autoimune muscular, caracterizada por fraqueza muscular proximal e simétrica, de desenvolvimento lento, de semanas a meses. Associa-se a sintomas de perda de peso, astenia e artralgia. O diagnóstico é feito por dosagem de enzimas musculares, eletroneuromiografia e biópsia muscular. O termo dermatomiosite aplica-se quando a polimiosite se associa a *rash* cutâneo característico[2].

Em um terço dos casos, há associação com outras doenças reumatológicas autoimunes e em cerca de 10% dos casos com neoplasias. A incidência de síndrome paraneoplásica é maior em homens, especialmente naqueles com dermatomiosite, acima dos 55 anos[2].

Em algumas situações, a miosite é diagnosticada incorretamente como doença hepática, na ausência de dosagem de creatinofosfoquinase e aldolase, pelo aumento de aminotransferases e desidrogenase láctica. A associação com cirrose biliar primária está bem estabelecida em pacientes com aumentos de fosfatase alcalina. Nesses casos, o diagnóstico de cirrose biliar primária pode anteceder, ser simultâneo ou ocorrer posteriormente ao da polimiosite[1-6].

Síndrome de Sjögren

Doença crônica inflamatória autoimune que afeta predominantemente as glândulas lacrimais e salivares, cursando inicialmente com xerostomia e xeroftalmia. A síndrome de Sjögren primária é caracterizada pela associação de ceratoconjutivite seca, xerostomia, xeroftalmia e aumento das glândulas salivares, enquanto a síndrome secundária se associa com artrite reumatoide. Outros achados clínicos incluem fenômeno de Raynaud, acloridria, alopecia, esplenomegalia e leucopenia[4].

O envolvimento hepático é considerado o achado não exócrino mais comum na síndrome de Sjögren primária, podendo ocorrer em até 50% dos casos, com 11 a 21% de hepatomegalia ao diagnóstico, alterações habitualmente leves, flutuantes ou persistentes e de pouco significado clínico[4]. A principal anormalidade hepática detectada, nas formas com e sem artrite reumatoide, é o aumento de fosfatase alcalina (30 a 60% dos casos) e aminotransferases. Foi encontrada positividade para o anticorpo antimitocôndria em 10% na síndrome primária e em 42% na secundária, com características clínicas e bioquímicas de cirrose biliar primária[1,2].

Uma das maiores séries descrita na literatura é composta por 300 pacientes com síndrome de Sjögren primária, com evidências de doença hepática em 7%, sendo 2% de forma subclínica e 5% assintomática, manifestada por positividade para antimitocôndria em 6,6%, por imunofluorescência indireta, e aumento de enzimas hepáticas. Os casos positivos para antimitocôndria foram submetidos à biópsia hepática evidenciando, em 92%, achados de cirrose biliar primária em estágio 1. Houve poucos casos de hepatite crônica ativa e cirrose hepática[15].

Infecções virais são consideradas causa potencial de síndrome de Sjögren primária e sua associação com o vírus da hepatite C foi descrita em 1992. A prevalência de sorologia positiva por Elisa para hepatite C em pacientes com síndrome de Sjögren primária (sem outra doença autoimune associada) é de 14 a 19%. Essa prevalência é significativamente maior que na população geral. Os pacientes com síndrome de Sjögren primária e vírus C apresentam maior acometimento hepático que os pacientes sem vírus C[1].

Esclerose sistêmica

Doença crônica e sistêmica que afeta pele, pulmões, coração, rins, músculo esquelético e trato gastrintestinal. É caracterizada por três achados principais: fibrose tecidual, vasculopatia de pequenos vasos sanguíneos e resposta autoimune associada a anticorpos específicos. É classificada em dois subtipos, de acordo com a extensão do espessamento cutâneo: esclerodermia limitada ou difusa[1-4,16].

A síndrome de CREST (calcinose cutânea, fenômeno de Raynaud, disfunção esofágica, esclerodactilia e telangiectasia) é uma forma de esclerose sistêmica limitada, associada ao anticorpo anticentrômero. Embora 90% dos pacientes com esclerodermia apresentem envolvimento gastrointestinal, o envolvimento hepático raramente é relatado[4,6].

Bartholomew et al. relataram acometimento hepático em 8 de 727 (1,1%) pacientes com esclerose sistêmica. Em estudos de autópsia comparando pacientes com esclerose sistêmica e controles, a fibrose hepática foi pouco mais frequente no grupo-controle[17].

A doença hepática usualmente associada à esclerose sistêmica é a cirrose biliar primária. Cerca de 15% dos portadores de cirrose biliar primária também possuem o diagnóstico de esclerose sistêmica, a maioria deles da forma limitada, com alterações leves cutâneas e da peristalse esofágica[1-3,16].

Powell et al.[18], revisando 558 pacientes com cirrose biliar primária, detectaram 4% com sintomas de CREST. Em 59% dos casos, o diagnóstico de esclerose sistêmica precedeu o diagnóstico da doença hepática e 91% dos pacientes apresentavam também o diagnóstico de síndrome de Sjögren. Todos os pacientes tinham positividade para o anticentrômero. As manifestações de CREST podem anteceder as de cirrose biliar primária até em décadas (Quadros 2 e 3).

Quadro 2. Alterações hepáticas nas doenças reumatológicas

Doença	Sinais/alterações laboratoriais	Doença hepática associada/histologia
Lúpus eritematoso sistêmico	Hepatomegalia, icterícia, aumento de enzimas hepáticas	Hepatite com componente lobular, esteatose
Síndrome do anticorpo antifosfolípide	Síndrome de Budd-Chiari, hepatoesplenomegalia, icterícia, aumento de aminotransferases	Hiperplasia nodular regenerativa
Artrite reumatoide	Aumento de fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase	Hiperplasia de células de Kupffer, esteatose, hepatite autoimune, cirrose biliar primária
Síndrome de Felty	Hepatomegalia, hipertensão portal, aumento de fosfatase alcalina	Hiperplasia de células de Kupffer, esteatose, fibrose portal discreta, hiperplasia nodular regenerativa
Polimiosite	Icterícia, aumento de fosfatase alcalina	Hepatite crônica ativa (rara), cirrose biliar primária
Síndrome de Sjögren	Aumento de enzimas hepáticas	Cirrose biliar primária, cirrose criptogênica, hepatite de interface
Esclerodermia	Hepatomegalia, icterícia, aumento de enzimas hepáticas	Cirrose biliar primária, hiperplasia nodular regenerativa

Adaptado de Abraham, Begum e Isenberg[2].

Quadro 3. Medicações utilizadas no tratamento de doenças reumatológicas associadas à hepatotoxicidade

Medicação	Alteração hepática	Significado clínico
Anti-inflamatórios	Aumento discreto de AST/ALT	Assintomático/resolução com suspensão
Penicilamina/sulfassalazina	Aumento de AST/fosfatase alcalina	Reação de hipersensibilidade
Leflunomida	Aumento AST/ALT	Normalização em vigência do uso da medicação
Metotrexato	Aumento AST/ALT	Potencial fibrose/cirrose
Agentes anti-TNF alfa	Aumento AST/ALT	Reativação de hepatite B/hepatite autoimune

Adaptado de Schlenker, Halterman e Kowdley[4].

Manifestações hepáticas nas doenças gastrintestinais

Doenças inflamatórias intestinais

A colite ulcerativa e a doença de Crohn são doenças inflamatórias intestinais, de etiologia desconhecida, com influências genéticas e ambientais, marcadas por curso crônico e recorrente. Apresentam manifestações extraintestinais e uma proporção significativa dos pacientes apresenta alteração nos testes de função hepática[19,20].

As alterações das enzimas hepáticas nas doenças inflamatórias intestinais podem se relacionar com o cenário clínico de desnutrição, sepse, uso de corticosteroides e outras drogas (sulfassalazina, azatioprina, por exemplo), nutrição parenteral total prolongada e hepatite crônica[19].

Algumas alterações histológicas e doenças hepáticas estão bem definidas; entre elas, esteatose hepática, hepatite autoimune, colangite esclerosante primária e colangiocarcinoma. A esteatose hepática é reversível com o tratamento da doença de base e a melhora clínica do paciente[19,20]. Em geral, a doença intestinal precede em vários anos a hepatopatia, que pode se desenvolver anos depois da colectomia total. Ao contrário, a doença inflamatória intestinal pode ocorrer após transplante hepático por colangite esclerosante primária[19,20].

Estima-se que de 2,4 a 7,5% dos pacientes com doença inflamatória intestinal e alteração de enzimas hepáticas sejam portadores de colangite esclerosante, com 5,5% de incidência na pancolite e 0,5% na colite distal. A colangite esclerosante primária pode ser assintomática ou apresentar alterações flutuantes das enzimas hepáticas. Portanto, o diagnóstico depende da frequência com que é realizado o rastreamento, de preferência na fase inativa da doença, para evitar que outros fatores possam parecer explicações para as alterações encontradas[20].

A presença de linfonodomegalia peri-hepática deve levantar a suspeita de associação com colangite esclerosante primária. No estudo de Hirche et al., com 310 pacientes com doença inflamatória intestinal, a linfonodomegalia peri-hepática foi o melhor preditor da ocorrência de colangite que os parâmetros séricos[21].

Quando se compararam achados clínicos e endoscópicos de 142 pacientes com doença intestinal sem colangite esclerosante primária com 71 pacientes com ambas as enfermidades, a ausência de comprometimento retal e ileíte de refluxo foram mais frequentes nos pacientes com colangite esclerosante primária[20].

Broomé e Bergquist, em estudo de caso-controle com 29 pacientes com pancolite e colangite esclerosante primária, pareados com dois pacientes com colite ulcerativa sem colangite, evidenciaram, em seguimento de 20 anos, que a colite em pacientes com hepatopatia apresentava curso mais quiescente, o que também foi confirmado por outros estudos[20].

Em estudo com 76 pacientes com colangite esclerosante primária, 52 tinham colite ulcerativa inespecífica e oito doença de Crohn. Durante o seguimento, dois pacientes morreram antes do desenvolvimento de queixas intestinais e três apresentaram sintomas clínicos de doença inflamatória intestinal no intervalo de 1 a 7 anos após a primeira colonoscopia. Nove de 11 pacientes que não evoluíram com evidências clínicas de doença inflamatória intestinal foram submetidos à colonoscopia com múltiplas biópsias e sete apresentaram sinais endoscópicos ou histológicos de doença inflamatória intestinal[22]. O surgimento da doença inflamatória intestinal foi precedido de fase subclínica, o que pode induzir a uma estimativa menor do tempo de duração da doença, daí a importância de rastrear cada paciente com colangite esclerosante primária com colonoscopia e múltiplas biópsias colônicas[19,20].

O risco acumulado de neoplasia/displasia no intestino grosso em pacientes com a associação das duas enfermidades foi de 9% aos 10 anos e 50% após 25 anos de duração da doença, comparado a 2 e 10%, respectivamente, para pacientes sem colangite esclerosante. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos europeus. O risco se mantém mesmo após o transplante hepático para a doença hepática. Resultados conflitantes foram encontrados em outros estudos em razão de diferentes tamanhos amostrais, *end points* e grupos-controle. No geral, admite-se maior risco de neoplasia colônica na colite associada à colangite[20].

Doença celíaca

A doença celíaca é doença inflamatória do intestino delgado resultante da ingesta de glúten, em indivíduos geneticamente predispostos. Resulta de resposta imune inadequada, mediada por células T, contra proteínas ingeridas na dieta, particularmente contra a gliadina[19].

O acometimento hepático é uma das manifestações extraintestinais mais comuns da doença celíaca. Aumento leve a moderado das enzimas hepáticas pode ocorrer em 15 a 55% dos pacientes (em média, 42%), que pode ser responsabilizada por 10% dos casos de hipertransaminasemia criptogênica.

A fisiopatologia específica desse aumento enzimático não é bem clara, havendo várias hipóteses para a ocorrência, como desnutrição prolongada e supercrescimento bacteriano, que não foi comprovado. A explicação mais aceita é que o aumento da permeabilidade intestinal permitiria acesso de toxinas e antígenos ao fígado pela circulação portal, promovendo inflamação hepática[19,23]. Pelaez-Luna et al., em 2005, ressaltaram que a lesão da mucosa intestinal, o aumento da permeabilidade intestinal e/ou atividade da resposta inflamatória intestinal não explicam por completo as alterações bioquímicas hepáticas na doença celíaca. Sugerem que outros fatores, exclusivos da doença celíaca, como a toxicidade do glúten e a presença de anticorpos contra a transglutaminase tissular, um autoantígeno com propriedades pró-inflamatórias e remodeladoras, atuem também na lesão da mucosa intestinal e respondam, em parte, pela hipertransaminasemia[24].

Nos pacientes com doença celíaca, com alterações de enzimas hepáticas e submetidos à biópsia hepática, as alterações histológicas são leves e inespecíficas, consistentes com "fígado reacional", com esteatose leve, fibrose portal e quadro inflamatório discreto. Correntemente há normalização bioquímica após introdução da dieta sem glúten[13,19,23]. Caso isso não ocorra, pode ser que não esteja havendo adesão dietética ou que haja coexistência com doença hepática de natureza viral ou autoimune. Muitas doenças hepáticas estão associadas à doença celíaca, entre elas a esteato-hepatite não alcoólica, hepatite autoimune tipo 1 (4 a 5%), hepatite autoimune tipo 2 (7 a 10%), cirrose biliar primária (3 a 7%). Admitiu-se que essa possível associação com doenças hepáticas autoimunes, especialmente a hepatite autoimune, guardaria relação com mecanismos imunogenéticos, pois as duas doenças compartilham o mesmo haplótipo HLA-DR3/DQ2[25,26].

A reversão da insuficiência hepática em doentes cujo diagnóstico de doença celíaca foi feito tardiamente, tanto adultos quanto crianças, após instituição da dieta sem glúten, justifica a pesquisa em pacientes com cirrose avançada[19,23]. Tendo em vista essas observações, recomenda-se que o rastreamento sorológico da DC deva ser incluído no diagnóstico diferencial de doença crônica hepática de origem desconhecida.

A associação entre doença celíaca e hiperplasia nodular regenerativa não está completamente estabelecida. A primeira descrição na literatura data de 1984. Recentemente, dois outros casos foram descritos em pacientes com reatividade para o anticorpo anticardiolipina IgA[27]. Até 2005, apenas quatro pacientes tinham sido descritos na literatura. Cançado et al., em 2006, publicaram relatos de cinco pacientes com hipertensão portal não cirrótica associada com doença celíaca e alterações pulmonares, principalmente a síndrome hepatopulmonar. A histologia hepática revelou hiperplasia nodular regenerativa em quatro casos e sugeriu a presença no caso restante. Três desses pacientes apresentavam positividade para anticorpo anticardiolipina IgA. Os autores concluíram que a concomitância da doença celíaca e da hiperplasia nodular regenerativa, duas condições pouco frequentes, sugeria que a associação não ocorria meramente por acaso[13].

Manifestações hepáticas nas doenças pulmonares

Sarcoidose

Doença granulomatosa sistêmica de etiologia desconhecida, que pode afetar múltiplos órgãos, mas predomi-

nantemente o pulmão. O pico de incidência ocorre entre 25 e 35 anos; mulheres apresentam um segundo pico entre 45 e 65 anos[28,29].

O fígado é o terceiro órgão mais afetado na sarcoidose, precedido pelo pulmão e pelo sistema linfático. Embora os granulomas sejam encontrados em 50 a 80% das biópsias hepáticas, raramente o comprometimento hepático resulta em doença clinicamente significativa, provocando apenas aumentos leves dos testes de função hepática em 20 a 40% dos casos[28-30].

Os achados mais comuns são hepatoesplenomegalia (15 a 40%) e dor abdominal (5 a 15%). Icterícia, prurido, manifestações de hipertensão portal, ascite e encefalopatia hepática são raros. A biópsia é altamente sensível para a confirmação do diagnóstico de sarcoidose, pela identificação de granulomas, presentes a cada 2 mm^2 do tecido hepático, tornando pouco provável que o diagnóstico seja negativo por insuficiência de amostra[28].

Cinco por cento dos pacientes desenvolvem hepatite granulomatosa com sintomas sistêmicos. Normalmente esses pacientes não apresentam achados radiológicos e clínicos de sarcoidose pulmonar. O diagnóstico é confirmado pela presença de granulomas extra-hepáticos em pele, linfonodos e conjuntiva[28,29].

Hipertensão portal é um achado raro na sarcoidose, que pode ou não coexistir com cirrose hepática. Cirrose hepática foi descrita em 6% dos pacientes com sarcoidose, resultante de colestase crônica, associação com cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária ou outra doença hepática incidental. Além de cirrose, outras alterações podem justificar o aumento do fluxo sanguíneo portal, como *shunts* arteriovenosos neoformados nas áreas com granuloma do fígado e do baço, cicatrização de granulomas de grande tamanho e confluentes e compressão extrínseca da veia porta por linfonodos peri-hilares. Há evidências de hipertensão portal pré-sinusoidal atribuída aos granulomas em região portal e mesmo uma etiologia isquêmica secundária à venulite granulomatosa dos ramos das veias porta e hepáticas[28,29].

Há poucos relatos de sarcoidose hepática complicada por trombose de veia hepática, que pode ser decorrente da compressão venosa e estase ou expressão de desordem trombótica subjacente. Veias intra-hepáticas de médio e grande calibre podem ser estreitadas por compressão extrínseca da parede do vaso ou por inflamação e edema do granuloma crescendo dentro do parênquima hepático[29,30].

O diagnóstico de sarcoidose pode ser difícil, porque a apresentação clínica inespecífica o retarda. Os critérios essenciais para o diagnóstico são achados clínico-radiológicos compatíveis, comprovação histológica da presença de granulomas epitelioides não caseosos e exclusão de outras doenças granulomatosas[28-30].

Os achados laboratoriais mais frequentes, a depender da atividade da doença, são hipergamaglobulinemia, aumento de fosfatase alcalina e gama-glutamil transpeptidase, bilirrubinas com níveis menores que 5 mg/dL e aumentos leves de aminotransferases. A dosagem sérica da enzima conversora de angiotensina é normalmente elevada, mas não patognomônica. Sua medida seriada é útil para monitorar a atividade da doença, resposta ao tratamento e recidiva. Em 10 a 20% dos pacientes, há aumento dos níveis de cálcio por superprodução de 1,25-di-hidroxicolecalciferol pelos macrófagos ativados, assim como elevação dos níveis de CA 19.9 nas formas colestáticas[28,29].

Os exames ultrassonográfico e tomográfico do abdome superior revelam hepatomegalia em cerca de 50% dos casos. Na tomografia, o achado mais comum é hepatoesplenomegalia com linfonodomegalia intra-abdominal. Os granulomas hepáticos são caracterizados em menos de 5% dos pacientes, normalmente visualizados como múltiplos nódulos, discretos, hipodensos, sem captação de contraste intravenoso, com tamanho variável de 0,5 a 0,8 cm. Conforme aumentam de tamanho, tendem a confluir e devem ser diferenciados de condições infecciosas e neoplásicas. Na ressonância magnética nuclear, aparecem como lesões hipodensas nas sequências em T1 e T2, sem realce após administração de gadolínio. É útil para diagnóstico diferencial de lesões metastáticas, mas não dos nódulos regenerativos da cirrose hepática[28-30].

A biópsia hepática deve incluir colorações específicas para micobactéria, fungos, espiroquetas e pesquisa específica para ovos de *Schistosoma mansoni*, corpos estranhos, eosinófilos, vacúolos lipídicos e fibrina. Se necessário, devem ser feitas cultura e amplificação genômica específica por reação em cadeia da polimerase.

A presença de granulomas hepáticos de causa desconhecida na ausência de envolvimento extra-hepático é chamada de hepatite granulomatosa idiopática, encontrada em 3 a 37% dos pacientes com granulomas. Não se sabe ao certo se não é apenas uma forma variante de sarcoidose hepática. Estudo retrospectivo de 88 pacientes com diagnóstico prévio de hepatite granulomatosa foi realizado para avaliar a verdadeira prevalência de hepatite granulomatosa idiopática. Cerca de 50% dos pacientes tiveram o diagnóstico de hepatite granulomatosa idiopática após exclusão de outras causas de granulomas. Sarcoidose foi diagnosticada em 22%, pela confirmação de comprometimento de outros órgãos, 6% dos casos foram decorrentes do uso de medicações, 3% secundários a tuberculose e 19% por outras causas, incluindo cirrose biliar primária[28,29].

A aparência do granuloma portal ou periportal depende do estádio de maturação. Os mais precoces são pequenos, compostos primariamente por células epitelioides circundadas por poucos linfócitos. Células gigantes podem estar presentes. Os granulomas mais maduros são bem definidos, com formato ovoide. Nunca é encontrada necrose caseosa na sarcoidose, mas pode haver necrose fibrinoide e é comum a presença de hiperplasia de células de Kupffer. Conforme o granuloma matura, normalmente se associa à fibrose circunjacente. O estádio final consiste na formação de nódulos fibrinoides. A maioria dos estudos não mostrou relação entre o estádio na biópsia, o estádio radiológico e a duração da doença. Os granulomas não são a única apresentação his-

tológica, pois, em cerca de metade dos casos, há colestase intra-hepática. Um dos muitos fatores contribuintes para essa complicação é a lesão progressiva dos ductos biliares interlobulares por infiltração inflamatória das membranas basais e formação de granulomas portais, o que posteriormente resulta em fibrose dos espaços porta e ductopenia. A colestase pode ser decorrente do envolvimento da sarcoidose nos ductos biliares extra-hepáticos, compressão do ducto biliar comum por linfonodomegalia peri-hilar ou envolvimento pancreático e por associação com cirrose biliar primária ou colangite esclerosante primária[28,29].

Quando se apresenta como colestase, é importante estabelecer o diagnóstico diferencial com cirrose biliar primária, ou mesmo considerar a excepcional associação das duas doenças, cuja caracterização é extremamente difícil (Figura 2 e Quadro 4).

Manifestações nas doenças hematológicas

O envolvimento hepático nas doenças hematológicas raramente compromete a sobrevida ou é fonte de grande morbidade, embora o fígado seja o principal componente do sistema reticuloendotelial e a infiltração neoplásica seja comum nessas doenças. A infiltração neoplásica apresenta ocorrência variável entre 10 e 100%, a depender do tipo de doença de base. Além das anormalidades bioquímicas e histológicas relacionadas à infiltração neoplásica, outras anormalidades hepáticas são observadas em alguns pacientes, relacionadas à toxicidade do tratamento farmacológico e radioterápico, secundárias a infecções oportunistas e infecções relacionadas à transfusão. Também são encontradas alterações histológicas inespecíficas de etiologia desconhecida, como esteatose, fibrose, hiperplasia nodular regenerativa, hemossiderose e infiltrado portal linfocítico, tanto em pacientes tratados quanto em não tratados[31].

Figura 2. Granuloma da sarcoidose.

Linfomas de Hodgkin e não Hodgkin

Linfoma de Hodgkin

Como o fígado é parte do sistema reticuloendotelial, pode ser acometido por linfomas. Infiltração hepática ocorre em 8 a 14%, segundo a avaliação clínica de pacientes não tratados e em até 55% na avaliação *post mortem*, sugerindo aumento do acometimento hepático com a progressão da doença. Foram encontradas células de Reed-Sternberg em 8% das biópsias iniciais e um terço das biópsias apresentava infiltrados portais mononucleares inespecíficos. Em cerca de 10 a 25% dos casos, foram evidenciados granulomas hepáticos não caseosos não associados a histiócitos neoplásicos ou à etiologia infecciosa[31,32].

São encontradas elevações moderadas de fosfatase alcalina, especialmente em pacientes febris ou com doença avançada. Na maioria das vezes, as elevações são derivadas da fração hepática, mas nem sempre os pacientes apresentam infiltração no fígado. A infiltração hepática está associada a envolvimento esplênico em 100% dos casos, mas a recíproca não é verdadeira[31,32].

Embora a doença de Hodgkin possa envolver os ductos biliares extra-hepáticos ou linfonodos no *porta hepatis* causando obstrução, há múltiplos relatos de síndrome de colestase intra-hepática idiopática adicional, sem relação com infiltração hepática, com obstrução extra-hepática ou com outras causas identificáveis, em que o grau

Quadro 4. Diagnóstico diferencial entre sarcoidose e cirrose biliar primária

Parâmetros	Sarcoidose	Cirrose biliar primária
Anticorpo antimitocôndria	Negativo	Positivo em > 90%
Alterações histológicas	Granulomas em áreas portais e periportais	Infiltrado de células linfoplasmocitárias e eosinófilos em relação aos ductos biliares lesados. Granulomas mal definidos
Granulomas extra-hepáticos	Presentes	Ausentes
Níveis séricos da enzima conversora da angiotensina	Elevados	Normais
Resposta ao corticosteroide	Melhora rápida	Sem resposta

Adaptado de Karagiannidis, Karavalaki e Koulaouzidis[29].

de colestase normalmente é desproporcional ao volume tumoral aparente; provável fenômeno paraneoplásico. Quando há icterícia, ela é decorrente de doença intra-hepática em 40 a 50% dos casos e obstrução extra-hepática em 3 a 10%. Observa-se resolução do quadro com resposta ao tratamento sistêmico, mas, em alguns casos, essa síndrome associa-se a dano hepático intratável e fatal. Já foi documentada a perda dos ductos intra-hepáticos de pequeno calibre, sugerindo que essa síndrome possa ser causada pela destruição das células epiteliais dos ductos biliares por efeito direto das células tumorais (que invadem os ductos biliares intra-hepáticos) ou por efeitos indiretos das citocinas liberadas pelas células do linfoma[31,32].

A definição da causa das anormalidades da bioquímica hepática em paciente com linfoma é importante porque define o estadiamento IIIE ou IV da doença, que está relacionado com o prognóstico e define a conduta terapêutica específica. A biópsia hepática por laparotomia ou preferivelmente por laparoscopia é mais sensível que a biópsia percutânea para o diagnóstico do acometimento hepático, provavelmente pela escolha do local da punção e eventualmente pelo tamanho maior do fragmento[31,32].

Linfoma não Hodgkin

O envolvimento hepático na disseminação linfomatosa é ocorrência comum no linfoma não Hodgkin, ocorrendo em 16 a 43% dos casos, habitualmente sem significado clínico, eventualmente com detecção de massas tumorais nos linfomas mais agressivos[31,32]. A icterícia é rara, normalmente decorrente de obstrução biliar por linfonodomegalia. A hepatomegalia está presente em aproximadamente 45% dos pacientes nos estádios III e IV, e a ausência não exclui envolvimento hepático. A positividade da biópsia percutânea para infiltração hepática varia entre 16 e 26%, com maiores porcentagens nos casos de estadiamento por laparotomia (56%) e avaliação *post mortem* (52%)[31]. Com frequência ocorre com a doença disseminada, com comprometimento difuso de linfonodos. No entanto, raramente o fígado é o órgão de apresentação[31,32].

O linfoma primário do fígado é uma variedade incomum cujo fenótipo mais frequente é o de grandes células B. Caracteriza-se por massas intra-hepáticas de grande tamanho, detectadas por método de imagem, mimetizando neoplasia primária ou metastática do fígado. Habitualmente, apresenta-se como massa única em 60% dos casos, múltiplas lesões em 35% e doença difusa em 5%[31,32].

O linfoma hepatoesplênico de células T, variante ainda mais rara de linfoma, agressivo, ocorre em homens jovens, com hepatoesplenomegalia por infiltração linfomatosa sinusoidal do fígado e envolvimento da polpa vermelha do baço. A linfadenopatia normalmente é ausente, porém o envolvimento da medula óssea ao diagnóstico é comum[31,32].

A anormalidade bioquímica mais comum encontrada no linfoma não Hodgkin é o aumento moderado de fosfatase alcalina. Todavia, as alterações laboratoriais são pouco preditivas do acometimento hepático, em parte porque as alterações histológicas são inespecíficas e incluem infiltrados portais linfocíticos, hemossiderose e esteatose. Podem ser encontrados também granulomas hepáticos não caseosos, em menor frequência que no linfoma de Hodgkin, assim como obstrução biliar secundária ao envolvimento linfonodal no *porta hepatis*. Os pacientes com infiltração hepática podem ter exames normais da bioquímica hepática.

Além de infiltração maligna direta, hemossiderose e infiltrados linfocíticos portais, o mieloma múltiplo complica-se, em 10% dos casos, por deposição amiloide ou não amiloide contendo cadeias leves de imunoglobulinas no espaço de Disse. A hematopoiese extramedular também pode contribuir para a hepatomegalia e as alterações na bioquímica hepática[31,32].

Doenças da circulação hepática associadas com doenças mieloides crônicas

As doenças hepáticas podem ser decorrentes de efeitos diretos da doença ou resultado do tratamento da doença de base, sendo normalmente consequências do bloqueio ou do dano à circulação hepática. As doenças hepáticas associadas incluem síndrome de Budd-Chiari, trombose de veia porta, doença hepática venoclusiva, hiperplasia nodular regenerativa e peliose hepática (Quadro 5 e Tabela 1)[31-33]. Oitenta por cento dos pacientes com síndrome de Budd-Chiari apresentam trombofilia (50% com mais de um distúrbio), bem como 50% dos casos de trombose de veia porta em pacientes não cirróticos. Em geral, as doenças mieloproliferativas apresentam maior associação com trombose do território esplâncnico. A pesquisa da mutação V617F do gene JAK2 pode contribuir para o diagnóstico de doença mieloproliferativa oculta nesses casos[32].

Anemias

Muitos tipos de anemia hemolítica associam-se com doença hepática, decorrente da aderência dos eritrócitos deformados ou hemolisados ao endotélio vascular. A adesão de grande número de células vermelhas hemolisadas aos macrófagos hepáticos ou a oclusão dos sinusoides hepáticos por células fragmentadas também podem provocar lesão hepática. A trombose das veias hepáticas ou da veia porta está associada com alguns tipos de anemia hemolítica e podem provocar lesão hepática grave[34].

Anemia falciforme

O acometimento hepático na anemia falciforme pode ocorrer no contexto de: (a) crises agudas de falcização; (b) doenças relacionadas à transfusão; (c) litíase biliar, afetando 50 a 70% dos adultos com anemia falciforme; e (d) elevação crônica das enzimas hepáticas com fibrose hepática decorrente de ataques isquêmicos recorrentes, raramente com colestase intra-hepática. As manifestações

Quadro 5. Doenças predisponentes para a ocorrência de síndrome de Budd-Chiari

Grupo de doenças	Doenças específicas
Doenças mieloproliferativas	Policitemia vera Trombocitemia essencial
Desordens protrombóticas	Mutação do fator V de Leiden Deficiência de proteínas C e S Anticoagulante lúpico Hemoglobinúria paroxística noturna
Tumores	Carcinoma hepatocelular Carcinoma de suprarrenal Carcinoma de células renais Leiomiossarcoma
Infecções	Abscesso amebiano Abscesso piogênico Cisto hidático
Doenças vasculares	Doença de Behçet Síndrome de Sjögren
Miscelânea	Uso de anticoncepcional oral Gestação e puerpério Trauma Membrana em veia cava inferior

Adaptado de Poreddy e DeLeve[33].

Tabela 1. Etiologia da trombose de veia porta em pacientes não cirróticos e sem neoplasia

Etiologia	% de pacientes
Associações comuns	
▪ Doenças mieloproliferativas	30
▪ Idiopática	28
▪ Síndrome do anticorpo antifosfolípide	12
▪ Sepse	11
Associações incomuns	
▪ Deficiência de proteína C	7
▪ Ocorrência pós-esplenectomia	6
▪ Outras	7
Associações raras	
▪ Deficiência de proteína S	4
▪ Deficiência de antitrombina III	3
▪ Mutação do fator V de Leiden	2
▪ Pancreatite	1

Condat et al.[36].

hepáticas ocorrem predominantemente em pacientes homozigotos e, em menor proporção, em pacientes com traço falciforme e HbS/talassemia beta[31,33].

O espectro clínico da doença falciforme varia de leves alterações na bioquímica hepática em pacientes assintomáticos a quadros dramáticos de hiperbilirrubinemia intensa e falência hepática. As manifestações diretas da doença falciforme no fígado são relacionadas à oclusão vascular com isquemia aguda, sequestro e colestase, embora síndromes colestáticas crônicas também sejam descritas. As principais complicações das múltiplas transfusões são hepatites B e C e sobrecarga de ferro. Outra consequência da hemólise crônica é o desenvolvimento de cálculos biliares, com consequente colecistite e obstrução aguda e crônica das vias biliares por litíase[31,36,37]. No entanto, como faltam estudos controlados e a maioria dos estudos fornece apenas informações incompletas sobre a coexistência de hepatites crônicas B e C, deposição hepática de ferro e obstrução biliar, é difícil avaliar a ampla gama de efeitos que contribuem para o achado clínico e patológico final nesses pacientes[37].

Poucos estudos estabeleceram a incidência de doença hepática nessa população. Estudo com autópsia de 70 pacientes com anemia falciforme, hemoglobinopatia CS e beta-S encontrou 91% de hepatomegalia, indicando que alguma forma de acometimento hepático é comum. Bioquímica hepática anormal é frequente mesmo na ausência de doença hepática.

O achado de hiperbilirrubinemia, à custa de bilirrubina indireta, é universal, pela hemólise crônica, normalmente abaixo de 6 mg/dL[32]. Johnson et al.[37] encontraram que 72% dos pacientes apresentavam aumento isolado de bilirrubinas, sem outra evidência clínica ou laboratorial de doença hepática[35]. Os níveis de bilirrubinas relacionam-se com os de desidrogenase láctica, sugerindo que o aumento seja decorrente do grau de hemólise e/ou eritropoiese ineficaz e não das anormalidades de transporte/metabolismo de bilirrubinas. A hemólise também provoca aumentos de aspartato aminotransferase, que também estão correlacionados com o aumento de desidrogenase lática, estando a lesão do hepatócito relacionada a aumentos de alanina aminotransferase. É comum o aumento de fosfatase alcalina, particularmente durante as crises de dor e alguns estudos sugerem que a fração óssea seja a responsável por esse aumento.

As complicações hepatobiliares encontradas na doença falciforme estão listadas no Quadro 6.

Crise de falcização

Ocorre em cerca de 10% dos pacientes. O quadro clínico é de dor em hipocôndrio direito, náuseas, febre baixa, hepatomegalia dolorosa e icterícia. Aumento de aminotransferases raramente excede 300 UI/L, mesmo que sejam relatados níveis acima de 1.000 UI/L, por lesão hipóxica hepática mais grave. As bilirrubinas geralmente se situam abaixo de 15 mg/dL. Nos casos em que foi realizada biópsia hepática, foram evidenciadas obstrução sinusoidal por trombos de células falcizadas, hipertrofia de células de Kupffer e congestão. Também foram encontradas necrose centrolobular leve e estase biliar ocasional. A síndrome é autolimitada, com resolução em 3 a 14 dias, sendo importantes hidratação e analgesia[37].

Crise de sequestro hepático

Em pacientes com anemia falciforme, o sítio usual de sequestro maciço de eritrócitos é a vasculatura pulmonar

Quadro 6. Complicações hepatobiliares da anemia falciforme

Síndromes clínicas
Crise de falcização aguda
Sequestro hepático
Colestase intra-hepática pelas hemácias falcizadas
▪ Colestase intra-hepática aguda pelas hemácias falcizadas
▪ Hiperbilirrubinemia benigna
▪ Colestase intra-hepática crônica
Miscelânea
Síndrome de Budd-Chiari
Infarto hepático
Abscesso hepático
Biloma hepático
Deficiência de zinco por hiperamonemia
Complicações da hemólise crônica e múltiplas transfusões
Colelitíase e coledocolitíase
Sobrecarga hepática de ferro
Hepatites B e C
Adaptado de Banerjee et al.[36]

e, antes do advento do hipoesplenismo, o baço. O sequestro hepático pode ocorrer, geralmente manifestando-se com dor em quadrante superior direito do abdome, hepatomegalia e queda de hematócrito. Pode ocorrer reversão do quadro com redução da hepatomegalia e aumento da hemoglobina, indicando que nem todas as células sequestradas são destruídas, e que muitas retornam à circulação na fase de resolução da crise e alívio da obstrução sinusoidal[37].

Colestase intra-hepática pelas hemácias falcizadas

É condição frequentemente fatal que pode representar variante grave de crise hepática falciforme. Ocorre como consequência de falcização disseminada dentro dos sinusoides com isquemia hepática. A hipóxia resulta em balonização dos hepatócitos com colestase intracanalicular. Essa apresentação é semelhante à crise hepática de falcização, com dor em quadrante superior direito, náuseas e vômitos, febre, hepatomegalia dolorosa e leucocitose.

Pode ser observada icterícia importante, com insuficiência renal, diátese hemorrágica e encefalopatia. Os níveis de alanina aminotransferase variam de níveis praticamente normais a valor maior que 100 vezes o normal. Os níveis de fosfatase alcalina elevam-se de 5 a 10 vezes o valor normal. O achado característico é a alta concentração de bilirrubina plasmática e, na maioria dos casos, a fração conjugada excede 50% o total[37]. Esse aumento acentuado da bilirrubina deve-se à hemólise, à colestase intra-hepática e à insuficiência renal. Os níveis de desidrogenase lática geralmente estão elevados, há prolongamento do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativado. Também são encontrados aumentos dos valores de ureia, creatinina e amônia. A falência hepática pode ser acompanhada de hipofibrinogenemia, plaquetopenia e acidose láctica.

Biópsias *post mortem* evidenciaram colestase intra-hepática com células falcizadas e dilatação canalicular com rolhas biliares. Achado importante foi a necrose anóxica disseminada com áreas de inflamação aguda e crônica em adição aos achados usuais notados na anemia falciforme.

A síndrome era infalivelmente fatal; entretanto, em descrições recentes, tem se conseguido reversão do processo em doentes tratados vigorosamente com exsanguinitransfusão e correção da coagulopatia com plasma fresco congelado.

O dano renal aparenta ser reversível e melhora concomitantemente a resolução do dano hepático, sendo indicada realização de hemodiálise ou diálise peritoneal nos casos com hipercalemia refratária (Figura 3).

Colelitíase

Extremamente comum em pacientes com anemia falciforme, com presença de cálculos em 58% dos pacientes entre 10 e 65 anos. A porcentagem de colelitíase na doença HbSC e HbS/talassemia beta é de 17%. Coledocolitíase está presente em 18% dos casos. A colecistectomia eletiva deve ser considerada nos pacientes com colelitíase sintomática e quando houver dificuldades na diferenciação entre a sintomatologia de colelitíase e as crises de falcização hepática.

Achados da biópsia hepática na anemia falciforme

Alterações relacionadas à anemia falciforme incluem falcização intrassinusoidal e hiperplasia das células de Kupffer com eritrofagocitose, dilatação sinusoidal proximal e hemossiderose. Em estudo *post mortem* de 70 pacientes com anemia falciforme, foram evidenciadas eritrofagocitose pelas células de Kupffer em 91% dos casos, distensão das células sanguíneas sinusoidais em 71% e deposição de ferro em 47% dos casos. Adicionalmente, foram encontradas necrose focal de hepatócitos em 35% das autópsias, fibrose portal em 20% e cirrose em 16%

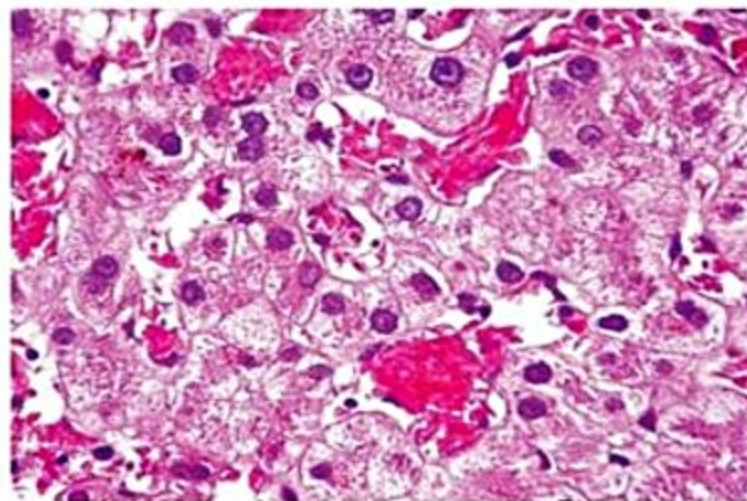



Figura 3. Alterações hepáticas na anemia falciforme.

dos casos. Eventualmente, pode haver alterações secundárias à concomitância das hepatites crônicas B e C ou colestase secundária à obstrução de vias biliares por coledocolitíase. Necrose centrolobular discreta também foi descrita em pacientes com crise de falcização, com necrose anóxica difusa em biópsias *post mortem* de pacientes com colestase intra-hepática. Outros achados incluem fibrose perissinusoidal, peliose hepática e eritropoiese extramedular no fígado[37].

Não há correlação entre o grau de falcização intra-hepática e os níveis séricos de aminotransferases. A incubação com formaldeído aumenta a porcentagem de células falcizadas em média de 12 a 48%. Logo, a falcização intrassinusoidal notada na histologia pode ser artefato de fixação.

Hemoglobinúria paroxística noturna

A hemoglobinúria paroxística noturna é caracterizada por hemólise mediada por complemento e os portadores dessa enfermidade sofrem de tromboses arteriais e venosas excessivas. O sítio mais comum de trombose venosa é o intra-abdominal, particularmente das veias hepáticas e porta. Tromboembolismo venoso ocorre em 14% dos pacientes (2 a 39%), responsável por 22% dos óbitos[32,34]. Em estudo com 80 pacientes, foram evidenciados 23% de trombose venosa intra-abdominal, 10% em veia hepática (síndrome de Budd-Chiari), 5% em veia mesentérica, 4% em veia cava inferior e três casos em outras localizações[32,34]. Trombose de veia porta é ocorrência incomum e geralmente associada com trombose de veias hepáticas ou mesentérica e mesmo femoral e subclávica, embora trombose portal isolada já tenha sido descrita.

Amiloidose hepática

A amiloidose primária (AL) ocorre mais comumente em associação com discrasias de plasmócitos ou células B e gamopatias monoclonais e pode preceder o surgimento do mieloma múltiplo. Em mais de 15% dos casos, não é encontrada causa aparente. O prognóstico desse tipo de amiloidose é ruim, com ocorrência de mieloma múltiplo em 12 a 15 meses ou menos. O acometimento hepático em 9% não altera a sobrevida[31,32].

A amiloidose secundária (AA) ocorre em associação com doenças inflamatórias crônicas ou infecções, como artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite reumatoide juvenil, malária, hanseníase e tuberculose. A amiloidose secundária também se manifesta na doença de Hodgkin e em neoplasias do trato gastrointestinal e geniturinário. A sobrevida de cinco anos é de 50% e de 15 anos é de 25%. O envolvimento hepático é manifestação tardia e, ao contrário do que ocorre na amiloidose primária, provoca impacto importante na redução da sobrevida[38-40].

O fígado é acometido em 17 a 98% dos casos das amiloidoses sistêmicas e secundárias. O comprometimento é, em geral, clinicamente silencioso e documentado apenas em autópsia. O dano hepático isolado é raro e frequentemente há infiltração de outros órgãos e as manifestações clínicas refletem a doença extra-hepática. Em estudos de autópsias, o fígado estava acometido em 62% das amiloidoses primárias e em 59% das amiloidoses secundárias. Em revisão de 12 mil autópsias, foi encontrada amiloidose sistêmica em 87 pacientes (0,007%), com acometimento hepático em 56% deles e sinais/sintomas relacionados ao fígado em 62%[38-40]. A despeito da frequência de acometimento histológico, as manifestações clínicas são menos comuns e normalmente não são hepáticas. Ademais, as enzimas hepáticas nem sempre indicam a extensão do comprometimento.

Em série da Mayo Clinic, as manifestações clínicas na amiloidose primária foram hepatomegalia (81%), aumentos inexplicáveis de fosfatase alcalina (86%), proteinúria e proteínas monoclonais no soro ou na urina (89%), hipoesplenismo com corpúsculos de Howell-Jolly (28%). Nessa série, os dados que levaram à suspeita de amiloidose hepática foram proteinúria em pacientes com hepatomegalia inexplicada, com proteína monoclonal no soro/urina e corpúsculos de Howell-Jolly no sangue periférico. Estigmas de hepatopatia crônica foram relatados em 2 a 7% dos casos e 42% desenvolveram ascite durante a evolução da doença. Os investigadores enfatizam a importância do diagnóstico diferencial da hepatomegalia na amiloidose com congestão passiva crônica do fígado por insuficiência cardíaca[38,39].

Evolução desfavorável da amiloidose primária é anunciada na presença de colestase intra-hepática grave e ascite, hepatite fulminante, hemorragia intraparenquimatosa e, raramente, ruptura hepática.

A avaliação por exame ultrassonográfico de abdome evidencia parênquima hepático com ecogenicidade heterogênea. A tomografia convencional com contraste revela fígado aumentado com atenuação reduzida e heterogênea e, na tomografia dinâmica, há realce heterogêneo do parênquima na fase portal. Os exames de imagem podem simular metástase hepática. A ressonância magnética nuclear pode não demonstrar alterações hepáticas significativas. A cintilografia com uso de amiloide sérico P radiomarcado apresenta altas sensibilidade e especificidade para a demonstração do envolvimento hepático na amiloidose sistêmica[31,32].

A amiloidose requer confirmação histológica, visto que nenhum exame laboratorial é capaz de diagnosticá-la especificamente. A biópsia com aspiração de gordura subcutânea abdominal é a técnica de escolha. O procedimento é simples, com positividade ao redor de 80%. A biópsia retal é positiva para amiloide em 50 a 75% dos casos, variando de acordo com a experiência no procedimento. A biópsia hepática, embora seja mais satisfatória, é mais invasiva. Há relatos de complicações hemorrágicas pós-procedimento tanto no fígado quanto em outros órgãos. A taxa de complicações na biópsia hepática variou de 0,31 a 5%[31,32,38-40], as complicações hemorrágicas acontecem principalmente em pacientes com antecedente de sangramento prévio ou durante o curso da doença; apenas o prolongamento do tempo de protrombina se correlacionou com o risco de

sangramento, mas muitos pacientes com complicação hemorrágica apresentavam testes normais de coagulação[32]. Por esses motivos, a biópsia hepática deve ser reservada para pacientes em que o diagnóstico não possa ser estabelecido por outros meios. Nessa situação, a histologia hepática confirma o diagnóstico em aproximadamente 95% dos casos[31,38-40].

Macroscopicamente, o fígado na amiloidose sistêmica é aumentado, pálido ou esverdeado, com consistência endurecida; raramente massas tumorais de material amiloide podem estar presentes. Os achados anatomopatológicos no fígado, como em outros órgãos, incluem depósitos extracelulares hialinos, amorfos, nas paredes de artérias e arteríolas, com menor envolvimento das veias hepáticas e da veia porta. No fígado, o espaço de Disse é o maior sítio de envolvimento amiloide. São encontrados três padrões de depósito do amiloide:

a) Envolvimento extenso do espaço de Disse e intralobular sinusoidal ou parenquimatoso (mais comum nas formas sistêmicas).

b) Envolvimento periportal e vascular (mais comum nas formas secundárias).

c) Misto de envolvimento periportal e parenquimatoso.

A substância amiloide pode ser visualizada na rotina, pela coloração de hematoxilina e eosina. São necessárias a confirmação histoquímica da substância amiloide e a caracterização da proteína precursora por imuno-histoquímica ou por métodos mais sofisticados para avaliação clínica e adequação do tratamento. O padrão de referência para a pesquisa é a microscopia de polarização, que evidencia aspecto esverdeado e birrefringente após a coloração com vermelho do Congo.

A amiloidose sistêmica é doença incurável e inevitavelmente progressiva. A maioria dos óbitos está relacionada às complicações renais e cardíacas ou, no caso do mieloma múltiplo, à progressão da neoplasia associada. A morbidade e a mortalidade dificilmente são afetadas pelo acometimento hepático. Os pacientes que apresentam infiltração hepática inicial podem sobreviver por longo período.

O papel do transplante hepático na amiloidose hepática é limitado pela frequência da recidiva. No entanto, vários tipos de amiloidoses hereditárias (como ATTR, AApoAI e polineuropatia familiar amiloidótica) foram tratados com transplante hepático ou fígado e rim, situações em que o fígado é sítio de produção da proteína aberrante amiloidogênica, mas apenas raramente encontra-se deposição do amiloide. Indica-se o transplante após o surgimento dos primeiros sintomas da doença, sejam clínicos ou eletroneuromiográficos (Figura 4).

Figura 4. Amiloidose hepática.

O fígado nas infecções sistêmicas

Durante infecções sistêmicas ocorrem anormalidades estruturais e funcionais do fígado. A icterícia pode resultar diretamente da ação de produtos bacterianos ou como consequência da resposta imune do hospedeiro ou da associação desses dois fatores. Algumas anormalidades se justificam pelo envolvimento direto do fígado na infecção sistêmica ou multiorgânica, como ocorre com as infecções por espiroquetas, rickettsias, vírus e micobactérias. Contudo, em uma variedade de infecções sistêmicas, há colestase intra-hepática sem evidências de invasão direta do fígado pelo agente infeccioso[31,41]. Portanto, a patogenia da icterícia nas infecções sistêmicas é multifatorial (Quadro 6).

A icterícia é uma complicação de infecção bacteriana grave em neonatologia, menos frequente em adultos. A sepse e a infecção bacteriana são responsáveis por mais de 20% dos casos de icterícia em todas as idades em hospitais comunitários. A incidência de icterícia em neonatos varia de 20 a 60%. Não há estudos prospectivos em larga escala sobre a incidência de hiperbilirrubinemia em adultos com sepse. Em estudo com adultos com bacteremia, 0,6% de 1.150 casos desenvolveu icterícia na ausência de doença primária do fígado e das vias biliares. Outros estudos em adultos relatam até 54% de icterícia. Essa diferença reflete vieses nas séries estudadas[31,41]. Na população infantil, há maior incidência de icterícia no sexo masculino, porém, na vida adulta, não há descrição de predileção por sexo[31].

Entretanto, a frequência de disfunção hepática subclínica, detectada apenas por exames laboratoriais, é muito maior. O acometimento hepático ocorre nas infecções por bactérias aeróbias e anaeróbias, Gram-positivas e negativas. O sítio primário da infecção bacteriana é altamente variável, predominando o foco intra-abdominal, mas incluindo sítios como geniturinário, pulmonar, cardíaco e sistema nervoso central, além de infecções da árvore biliar[31,41].

Em algumas séries, foram descritas taxas de mortalidade entre 40 e 90% nos pacientes que desenvolveram icterícia durante infecção bacteriana extra-hepática[28]. Mesmo que a disfunção hepática não tenha participação importante nesses óbitos, a icterícia se relaciona com a gravidade da doença subjacente e representa critério de mau prognóstico. Todavia, entre os pacientes que desen-

volveram icterícia clínica no curso da doença, o nível de bilirrubina não diferiu entre os que sobreviveram e os que evoluíram para óbito. Algumas causas de icterícia em pacientes críticos apresentam prognóstico muito reservado, como colecistite alitiásica e colangite ascendente[31,41].

Na maioria dos casos, há aumentos de 1 a 3 vezes os níveis normais de fosfatase alcalina e raramente são detectadas elevações de 5 a 10 vezes, com aumentos semelhantes da gama-glutamil transpeptidase. As aminotransferases tendem a apresentar elevações modestas e a hiperbilirrubinemia, em geral, atinge de 5 a 10 mg/dL, com predomínio de bilirrubina direta. Em cerca de 30% dos casos, a hiperbilirrubinemia atinge valores de 10 a 20 mg/dL. Os níveis séricos de enzimas hepáticas e bilirrubinas são habitualmente discrepantes, com pacientes profundamente ictéricos e pouca elevação das enzimas hepáticas e vice-versa. O quadro clínico se estabelece dentro de alguns dias da bacteremia e se resolve com o tratamento da in-

tensidade do comprometimento do estado geral e tentar estabelecer o sítio primário da infecção, incluindo culturas de urina, sangue, eventualmente medula óssea e líquido ascítico, bem como radiografia do tórax. O tratamento inclui o controle da doença subjacente (etiologia da colestase) e tratamento clínico de suporte (Quadro 7).

Fígado e coração

As causas cardíacas de disfunção hepática incluem pericardite constritiva, hipertensão pulmonar grave, estenose mitral, insuficiência tricúspide, *cor pulmonale*, cardiomiopatia isquêmica e sequelas pós-operatórias da cirurgia de Fontan para atresia pulmonar e síndrome do coração esquerdo hipoplásico; como consequência, há aumento da pressão ventricular direita e insuficiência cardíaca direita. Felizmente, pelos avanços no tratamento clínico e cirúrgico da insuficiência cardíaca, a prevalên-

ser detectada bioquimicamente em 0,3 a 2,6% dos pacientes admitidos em UTI por eventos cardíacos[43,44]. Tipicamente, a hepatite isquêmica é precedida por hipotensão, hipoxemia ou ambos. A etiologia mais comum de hipotensão sistêmica sustentada é a doença cardiovascular (Quadro 8). Em estudo em que foram avaliadas as causas de aumentos da aspartato aminotransferase acima de 100 vezes o limite superior da normalidade, em período de um ano, pelo menos 90% foram relacionadas à doença hepática. Metade dos casos relacionados com hipotensão foi secundária ao infarto agudo do miocárdio ou à cirurgia cardíaca. Hipotensão por sepse foi a segunda etiologia mais frequente. Trauma, desidratação, hemorragia, lesão por calor (*heat stroke*), queimaduras, apneia do sono são outras causas transitórias de isquemia hepática[43]. Ocorre em qualquer idade, embora seja mais prevalente em idosos. Em crianças com cardiopatia congênita ou choque séptico, a hipoperfusão hepática também pode causar hepatite isquêmica.

O fígado representa apenas 2,5% do peso corporal, mas é altamente vascularizado, recebendo cerca de 25% do fluxo sanguíneo, 70% pelo sistema portal, regulado principalmente pela resistência vascular do baço e intestino. O restante do fluxo (30%) é derivado da artéria hepática, expressando a relação entre a pressão arterial e o fluxo sanguíneo. O fígado é capaz de compensar, dentro de certos limites, as quedas do fluxo sanguíneo por meio de mecanismos vasoativos e do aumento da extração de oxigênio, havendo extração maior que 95% do oxigênio do sangue em uma única passagem hepática. Isso explica a raridade da hepatite isquêmica em cirróticos ou esquistossomóticos com sangramento digestivo. Contudo, esses mecanismos compensatórios estão prejudicados nesses pacientes, pois o fígado nessas situações fica mais dependente do fluxo da artéria hepática em razão da circulação portal hepatofugal[42,43]. Provavelmente, isso explica a piora clínica desses pacientes após episódios de hemorragia digestiva.

Em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda, com comprometimento da circulação hepática arterial e portal, o aparecimento de insuficiência cardíaca direita, com congestão venosa, pode reduzir ainda mais o gradiente dos fluxos arterial e portal. Pacientes com baixo débito cardíaco e hepatite isquêmica apresentam diminuição significativa do fluxo sanguíneo hepático, em relação àqueles com baixo débito cardíaco sem hepatite isquêmica. O resultado final será, em todas as circunstâncias, necrose centrolobular, uma vez que o aumento da extração de oxigênio pelos hepatócitos localizados centralmente deixa as regiões mais distantes dos espaços-porta privadas de sangue oxigenado[42-45].

Os achados clínicos variam desde formas assintomáticas, quando a necrose hepática é leve, a formas ictéricas, em que a hepatite isquêmica é uma das manifestações de falência multiorgânica, com mau prognóstico. Em alguns casos, a lesão hepática é tão grave que o paciente desenvolve confusão mental, *flapping* e coma, atribuídos à isquemia cerebral pela insuficiência circulatória e não à encefalopatia hepática, sintomas que em geral surgem após a resolução do distúrbio hemodinâmico. Nesses casos, faz-se necessário descartar hipoglicemia e distúrbios eletrolíticos como etiologia da alteração neurológica[44].

Na maioria das vezes, o diagnóstico é realizado pelo achado de valores extremamente elevados de aminotransferases durante rastreamento laboratorial de pacientes admitidos no ambiente intra-hospitalar por doenças primariamente não hepáticas. A elevação das enzimas hepáticas é acentuada, normalmente em 1 a 3 dias após a alteração hemodinâmica. Caracteristicamente, podem ser encontrados valores até 200 vezes o limite superior da normalidade (3.000 a 15.000 UI/L nas necroses hepáticas submaciças), atingindo pico 1 a 3 dias após a hipotensão sistêmica, com rápida normalização após a regularização do fluxo sanguíneo hepático, em 7 a 10 dias[42-45]. A presença de esteatose hepática secundária à síndrome metabólica aumenta a suscetibilidade hepática à lesão de reperfusão isquêmica[42]. O diagnóstico não pode ser afastado quando se encontram alterações mais sutis de enzimas hepáticas. Os níveis séricos de desidrogenase láctica também aumentam de forma significativa; a relação alanina aminotransferase/desidrogenase é muito menor que nas hepatites virais agudas, em geral abaixo de 1,5 no início do quadro clínico. O tempo de protrombina pode se prolongar em 2 a 3 segundos, enquanto os níveis de bilirrubinas e fosfatase alcalina podem ser normais. Quando há aumento de bilirrubinas, habitualmente é menor que quatro vezes o limite superior

Quadro 8. Etiologia da hepatite isquêmica e das grandes elevações de aminotransferases (exceto hepatites virais e hepatite autoimune)

Hepatite isquêmica	Grandes elevações de aminotransferases
Infarto agudo do miocárdio	Hepatite isquêmica
Arritmia cardíaca	Uso de paracetamol
Cardiopatia valvar	Rabdomiólise
Depleção hidroeletrolítica	Infarto hepático
Choque séptico	Trauma hepático
Uso incorreto de drogas vasoativas	Colangite
Insuficiência cardíaca esquerda na ausência de hipotensão	Infarto agudo do miocárdio

Adaptado de Dantas[44].

da normalidade e sua elevação ocorre após início do declínio das aminotransferases. Em muitos casos, o diagnóstico de certeza só é realizado após a normalização da bioquímica hepática em poucos dias. O Quadro 9 exemplifica os achados na hepatite isquêmica[42-45].

A biópsia hepática, desnecessária para o diagnóstico, revela necrose centrolobular (zona 3), sem congestão passiva ou infiltrado inflamatório, com preservação da arquitetura hepática na maioria dos casos, porém pode haver graus variáveis de colapso arquitetural ao redor das veias centrais de acordo com a duração da isquemia, que, sendo prolongada e grave, faz com que a necrose possa se estender para os hepatócitos da zona 2. Após recuperação do evento isquêmico, há regeneração dos hepatócitos e restauração da arquitetura normal, porque o arcabouço de reticulina dos lóbulos hepáticos permanece íntegro[44]. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras causas de elevações importantes de aminotransferases, conforme apresentado no Quadro 8.

A doença geralmente é benigna e autolimitada[42]. O prognóstico da hepatite isquêmica é dependente do grau de reserva cardíaca e não da lesão hepatocelular, apesar da descrição de óbito por falência hepática fulminante por necrose hepática submaciça. Não há relação entre mortalidade e nível sérico de aminotransferases ou disfunção renal, embora o prognóstico seja pior nos pacientes em que a normalização dos exames é demorada (Figura 5).

Hepatopatia congestiva

O termo se refere às manifestações hepáticas decorrentes de congestão hepática passiva, que ocorrem habitualmente na insuficiência cardíaca direita que acarretará transmissão do aumento da pressão venosa central diretamente para o fígado, pela veia cava inferior e veias hepáticas. Na maioria das vezes, o efeito da insuficiência cardíaca no fígado é prolongado e insidioso, embora ocasionalmente possa ser grave e agudo, como nos casos de pericardite constritiva e cardiomiopatia aguda[43,46].

A disfunção hepática na insuficiência cardíaca normalmente é leve e assintomática, notada em exames laboratoriais de rotina. Em relação ao quadro clínico, a apresentação mais comum é dor/desconforto em hipocôndrio direito, com hepatomegalia firme e edema periférico; icterícia é incomum. A ascite pode estar presente em até mais de 25% dos pacientes, habitualmente sem esplenomegalia[42]. Tipicamente, o gradiente seroascítico de albumina é maior que 1,1, como na hipertensão portal por cirrose hepática; entretanto, a proteína total é tipicamente elevada (acima de 2,5 g/dL), a dosagem de desidrogenase láctica e a contagem de eritrócitos no líquido ascítico são maiores na hipertensão portal cirrótica, provavelmente por perda de células sanguíneas para ascite a partir dos vasos linfáticos e lise celular. Além disso, os pacientes com congestão passiva não apresentam estigmas de hipertensão portal ou evidências de anastomoses portossistêmicas. A extensão do dano hepático e a gravidade dos parâmetros hemodinâmicos não se relacionam com a quantidade de líquido intra-abdominal[46]. A dosagem sérica do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) pode ser útil no diagnóstico diferencial das ascites. Embora nos estágios mais avançados de disfunção hepática ocorra aumento dos níveis de BNP e NT-pró-BNP[47,48], estudo recente verificou que níveis acima de 364 pg/mL têm boa correlação com ascite relacionada à disfunção cardíaca (sensibilidade de 98%, especificidade de 99%) e que valores abaixo de 183 pg/mL praticamente descartam etiologia cardíaca como causa da ascite. Nesse estudo, o BNP sérico apresentou maior acurácia que o gradiente seroascítico de albumina para diagnóstico da ascite de causa cardíaca[49].

A icterícia é muito discreta na insuficiência cardíaca congestiva, embora os níveis de bilirrubinas estejam elevados em até 70% dos pacientes, geralmente abaixo de 3 mg/dL. No entanto, há elevação a níveis superiores a 20 mg% nas formas agudas de insuficiência cardíaca. O mecanismo exato da hiperbilirrubinemia é pouco claro. Múltiplos fatores podem ser atribuídos, incluindo disfunção hepatocelular, hemólise, infarto pulmonar, obstrução canalicular por aumento da pressão nas veias hepáticas, trombos biliares e uso de medicações hepatotóxicas. Mesmo na hiper-

Figura 5. Hepatite isquêmica.

Quadro 9. Diagnóstico da hepatite isquêmica
Elevação acentuada de aminotransferases e desidrogenase lática com rápida normalização
Hipotensão, hipoxemia ou aumento do consumo metabólico precedendo as alterações laboratoriais
Ocorrência em população com fatores de risco – concomitância com doenças cardiovasculares, faixa etária avançada, sepse, traumas, depleção hidroeletrolítica etc.
Insuficiência renal precoce por necrose tubular aguda, secundária à hipotensão
Hepatomegalia
Ausência de uso de drogas hepatotóxicas, de marcadores virais de hepatites e doença pancreatobiliar
Adaptado de Dantas[44].

bilirrubinemia intensa, a fosfatase alcalina costuma ser normal, auxiliando na diferenciação entre as etiologias cardíaca e obstrutiva[46]. Todavia, alterações bioquímicas sugerindo colestase também podem ser identificadas.

As aminotransferases normalmente são pouco elevadas, habitualmente 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade, em mais de um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Nos casos agudos, podem ocorrer elevações mais importantes, simulando hepatites agudas, principalmente nas formas complicadas com hipotensão[43,46]. Os valores da albumina sérica podem estar diminuídos em 30 a 50% dos casos, raramente abaixo de 2,5 g/dL, e sua diminuição não se relaciona com o grau de lesão hepática. O tempo de protrombina está alterado em 80% dos pacientes, sem melhora após a reposição de vitamina K, sugerindo que essa alteração seja secundária à falha de síntese hepática dos fatores de coagulação[46].

Macroscopicamente, o fígado congesto é caracterizado pelo aspecto de "noz moscada", determinado pelo contraste entre áreas avermelhadas e hemorrágicas, das regiões centrolobulares, com áreas amareladas, normais do parênquima das regiões portais. Teoricamente, a biópsia hepática associar-se-ia a risco aumentado de sangramento decorrente da alta pressão venosa no fígado congesto, o que não foi comprovado em estudos. As alterações histológicas da congestão passiva incluem dilatação sinusoidal, degeneração hepatocitária, graus variáveis de necrose hemorrágica em zona 3 e esteatose hepática. Há também graus variáveis de colestase, algumas vezes com trombos biliares intracanaliculares que estão presentes em pacientes com icterícia, resultantes da concentração e estagnação excessiva de bile por distorção dos canalículos pela congestão hepática. Com a progressão do dano decorrente da cronicidade do quadro ou episódios recorrentes de falência cardíaca, há colapso do arcabouço de reticulina que circula a veia central e degeneração dos hepatócitos da zona 3, o que pode ocasionar reação estromal de bandas fibróticas que se irradiam a partir das veias centrolobulares alcançando veias adjacentes, circundando espaços-porta relativamente poupados, gerando o padrão de lobulação reversa da fibrose cardíaca[43,44,46].

Em exames de imagem, observam-se hepatomegalia, dilatação de veia cava inferior e veias hepáticas que se opacificam retrogradamente, associadas a realce hepático heterogêneo, de padrão reticulado em mosaico do fígado na tomografia computadorizada, visto na fase vascular do contraste (Figura 6).

Figura 6. Tomografia mostrando padrão em mosaico da congestão hepática.

Manifestações hepáticas na doença tireoidiana

Hipertireoidismo

A lesão hepática pode variar desde alterações leves com achados histológicos inespecíficos até isquemia hepática grave[50]. Há poucas evidências clínicas de disfunção hepática nas formas leves de hipertireoidismo. Em 45 a 90% dos pacientes, há alterações de um ou mais testes de função hepática ou aumento das enzimas hepáticas, que normalmente é leve e assintomático e o mais frequentemente encontrado é o aumento da fosfatase alcalina, que nem sempre reflete doença hepatobiliar, podendo ocorrer secundariamente a alterações do metabolismo ósseo, por aumento da atividade osteoclástica[50-52]. A segunda alteração mais frequente é o aumento das aminotransferases. Quando os valores atingem cifras superiores a 250 UI/L, deve-se suspeitar de associação com doença hepática intrínseca[52].

A hepatomegalia é um dos achados clínicos mais frequentes e a ocorrência varia entre 18 e 33%, chegando a 79% nos casos com insuficiência cardíaca. A icterícia apresenta intensidade e incidência variáveis[50]. Nos casos não complicados, a hiperbilirrubinemia deve levantar a suspeita de doença hepatobiliar intrínseca; ocorre normalmente em associação com quadros infecciosos ou insuficiência cardíaca. Na crise tireotóxica pode estar presente em 20 a 25% dos pacientes[50].

Os termos crise ou tempestade tireotóxica são utilizados nas situações de aumentos extremos dos sinais e sintomas de tireotoxicose. Ocorre comumente em pacientes sem tratamento ou naqueles tratados inadequadamente e normalmente é precipitada por emergência cirúrgica, trauma ou associação com outras doenças sistêmicas, particularmente infecções sistêmicas. São manifestações dessa condição clínica irritabilidade extrema, delírio ou coma, febre, taquicardia, agitação psicomotora, hipotensão, vômitos e diarreia. Durante a crise tireotóxica, a lesão hepática é frequente[50-52]. A tireotoxicose pode agravar defeitos subjacentes do metabolismo da bilirrubina (doença de Gilbert) ou defeitos da integridade dos glóbulos vermelhos (deficiência de G6PD, deficiência de piruvato desidrogenase)[51,52]. A hiperbilirrubinemia é secundária ao aumento da bilirrubina direta, embora existam relatos de aumentos de bilirrubina indireta. Alguns pacientes podem se queixar de prurido, resultado de alterações na composição do *pool* de ácidos biliares, observadas no hipertireoidismo especificamente, do aumento no ácido quenodesoxicólico e da redução da síntese de áci-

do cólico[51]. A maioria das alterações se resolve com o tratamento do hipertireoidismo.

O principal fator responsável pela disfunção hepática é a hipóxia tecidual resultante do aumento do consumo hepático de oxigênio pelo hipercatabolismo, sem aumento concomitante no fluxo sanguíneo, a despeito do aumento do débito cardíaco, o que promove anóxia relativa na zona 3 do fígado. Esse mecanismo de lesão hepática pode ser amplificado em consequência da insuficiência cardíaca que pode estar presente nos casos mais graves. A fisiopatogenia exata da disfunção hepática na crise tireotóxica é desconhecida e as possíveis interações fígado-tireoide incluem dano hepático secundário aos efeitos sistêmicos do excesso de hormônio tireoidiano, efeito tóxico direto do hormônio tireoidiano no fígado, associação de doença hepática intrínseca com doença tireoidiana intrínseca mediada por mecanismos autoimunes, alterações do metabolismo do hormônio tireoidiano secundárias a alterações hepáticas intrínsecas e efeitos fisiológicos subclínicos do hormônio tireoidiano na função hepática[50-52].

A histologia hepática é inespecífica e a colestase é o achado mais frequente, geralmente de localização centrolobular[52]. Também podem ser encontradas diminuição do conteúdo de glicogênio, esteatose hepática, vacuolização nuclear e citoplasmática dos hepatócitos, proliferação dos ductos biliares, hiperplasia de células de Kupffer, necrose focal, difusa ou centrolobular, formação de nódulos e cirrose hepática. A maioria desses achados se correlaciona com a insuficiência cardíaca e com a perda rápida e grave de peso[51].

O próprio tratamento do hipertireoidismo pode provocar alterações hepáticas. O tratamento com metimazol pode ser causa rara e reversível de colestase, particularmente em mulheres acima dos 50 anos. O propiltiouracil pode ser responsável por alterações leves e assintomáticas de alanina aminotransferase em cerca de 25% dos pacientes, normalmente nos primeiros dois meses de tratamento, por reação idiossincrática à droga. Essas anormalidades se resolvem espontaneamente, geralmente sem necessidade de suspensão da medicação; entretanto, em menos de 0,1% dos casos, foram descritas hepatite grave e icterícia (mimetizando hepatite autoimune), situações em que a droga deve ser suspensa imediatamente[50-52].

Hipotireoidismo

Anormalidades dos testes de função hepática são menos comuns no hipotireoidismo. Crianças com hipotireoidismo neonatal podem desenvolver icterícia e aumentos de alfafetoproteína. Adultos podem desenvolver miopatia, fadiga, mialgia, com aumentos de aspartato aminotransferase simulando hepatite crônica. Aumentos de desidrogenase láctica e creatinofosfoquinase, com níveis normais de alanina aminotransferase, corroboram o diagnóstico de hipotireoidismo[52]. São encontradas hepatomegalia e alteração dos testes de função hepática, habitualmente leves com normalização após reposição hormonal. Deve-se ressaltar a concomitância com doenças autoimunes hepáticas, especialmente hepatite autoimune e cirrose biliar primária.

No hipotireoidismo, há diminuição do consumo hepático de oxigênio, da produção de ácidos biliares, do fluxo biliar e da excreção de sais biliares. Além disso, há alterações de síntese e do metabolismo de lipoproteínas, responsáveis pelo aumento dos níveis de colesterol, triglicérides e bilirrubinas na doença avançada. A principal anormalidade responsável por esses achados é a redução da taxa de catabolismo das lipoproteínas B. Há maior risco de cálculos biliares por diminuição da secreção de sais biliares em relação ao colesterol[51].

A complicação extrema do hipotireoidismo, que pode ser confundida com manifestação de doença hepática, é a ascite mixedematosa. A paracentese diagnóstica revela líquido amarelo claro, com poucas células e alta concentração proteica, geralmente acima de 4 g%. O fígado apresenta contorno liso nos exames de imagem, contrastando com aspecto micronodular da cirrose e a histologia hepática geralmente é normal, podendo ser encontrada fibrose congestiva do fígado. Normalmente, a ascite mixedematosa é resistente ao tratamento com diuréticos, com resolução gradual após poucos meses de tratamento com hormônio tireoidiano. O mecanismo responsável por sua formação é o aumento da permeabilidade da membrana peritoneal a proteínas e mucopolissacarídeos e a diminuição da taxa de fluxo da linfa peritoneal, com consequente acúmulo de ascite rica em proteínas[51,52].

HIV e doença hepática

Com os avanços no tratamento do HIV (esquema HAART), houve aumento da sobrevida e a doença hepática passou a ser importante causa de morbidade e mortalidade nessa população; as infecções oportunistas envolvendo o fígado são menos frequentes, as doenças hepáticas mais comumente encontradas são lesão hepática induzida por drogas, hepatites virais crônicas (hepatites B e C), esteato-hepatite alcoólica e não alcoólica[53]. Cerca de 40 a 60% dos portadores de HIV apresentam elevação das enzimas hepáticas, mesmo na ausência de hepatites virais; a maioria desses pacientes, assim como a população geral, é portadora de doença hepática gordurosa não alcoólica do fígado (NAFLD)[53].

A NAFLD atinge cerca de um terço da população americana, e 3 a 5% são portadores de esteato-hepatite não alcoólica (NASH)[54]. Aproximadamente 31% da população com HIV apresenta NAFLD/NASH sem outras comorbidades hepáticas, 26% são portadores de NASH[55,56], expostos a maior risco de complicações cardiovasculares e desenvolvimento de cirrose hepática e suas complicações. Além dos fatores de risco habituais para a ocorrência de NAFLD (hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e obesidade), outros fatores contribuem para a ocorrência. O próprio HIV se associa com prejuízo da tolerância à glicose por efeito supressor direto dos receptores ativados por proliferador

do peroxissoma e pela ação indireta de alteração da via sinalizadora que modula a produção de fator de necrose tumoral. A terapia antiviral, particularmente os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, é fator de risco independente para ocorrência de lipodistrofia e resistência à insulina. O aumento da permeabilidade intestinal, decorrente da atrofia vilositária e depleção de células CD4, aumenta a chegada ao fígado de lipopolissacarídeos bacterianos, promovendo suprarregulação de inflamação, acelerando NAFLD/NASH. Além disso, a concomitante infecção pelo genótipo 3 do vírus da hepatite C pode contribuir para a ocorrência[55].

Outra etiologia para o aumento das aminotransferases nos portadores de HIV é a toxicidade pelos antivirais, o que acontece em 40 a 60% dos pacientes, particularmente nos regimes antigos do HAART. A toxicidade varia desde quadros assintomáticos à falência hepática e óbito. Os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa apresentam maior hepatotoxicidade e causam mais acidose lática que os inibidores de protease e os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa. Contudo, casos graves correspondem a apenas cerca de 1%; também se associam com esteatose hepática, conforme demonstrado no Quadro 10[53]. A concomitância do HIV com hepatites B ou C é fator de risco de lesão hepática induzida por drogas[53]. O diagnóstico de lesão hepática induzida por drogas é de exclusão, devendo-se considerar tempo de início da droga, achados clínicos, evolução e recuperação após a suspensão. Mais comumente cursa com elevação de ALT e FALC e, eventualmente, hiperbilirrubinemia indireta mimetizando síndrome de Gilbert (indinavir e atazanavir). Diante da indução de resistência a drogas e do benefício clínico do tratamento do HIV, há recomendações de suspensão do esquema HAART no caso de hepatite sintomática ou elevações de aminotransferases acima de 10 vezes o valor normal, ainda que assintomáticas, bem como na ocorrência de reações de hipersensibilidade com *rash* cutâneo ou febre[57,58].

Hiperplasia nodular regenerativa é causa incomum de hipertensão portal não cirrótica no HIV e detectável apenas por biópsia hepática, cuja prevalência varia de 1 a 8%[59]. É diagnóstico de exclusão em pacientes com alteração de enzimas hepáticas e hipertensão portal na ausência de outras etiologias. Uma das possíveis etiologias é o próprio tratamento antiviral, particularmente com a didanosina e a estavudina.

Algumas infecções oportunistas podem acometer o fígado; entre as mais frequentes estão as causadas por micobactérias, pelo *Pneumocystis*, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes simples, sarcoma de Kaposi, infecções fúngicas e angiomatose bacilar. O tratamento consiste no uso de antibióticos, antifúngicos e é fundamental o tratamento antiviral para melhora imunológica. Após o início do uso de antivirais mais potentes, essas doenças se tornaram menos frequentes. Deve-se lembrar que as próprias drogas utilizadas no tratamento da infecção oportunista podem ser responsáveis por hepatotoxicidade, conforme demonstrado no Quadro 11.

Quadro 10. Causas e mecanismos da lesão hepática induzida por antivirais utilizados no tratamento do HIV

	Reação idiossincrática	Reação de hipersensibilidade	Toxicidade mitocondrial	Esteatose hepática
Tipo de medicação	Nevirapina	Nevirapina > abacavir	ddI > d4T > zidovudina (AZT) > abacavir = tenofovir = lamivudina = emtricitabina	Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa
Característica	Efeito dose-dependente	Associação com *rash*	Ácido lático	Síndrome metabólica, lipodistrofia, VHC (principalmente genótipo 3)
Tempo para hepatotoxicidade	Tempo variável de acordo com o agente	Geralmente em 8 semanas	Após exposição prolongada	Geralmente após exposição prolongada

Adaptado de Acharya, Dharel e Sterlin[53].

Quadro 11. Drogas associadas à lesão hepática não relacionadas ao HI

Droga (motivo do uso)	Hepatotoxicidade
Sulfametoxazol-trimetoprim (profilaxia de *Pneumocystis carinii*)	Aumento de AST, ALT e possivelmente da FALC
Antifúngicos	Aumento de AST/ALT, inibição do citocromo P450, pode aumentar o nível sérico dos inibidores de protease
Isoniazida, rifampicina, pirazinamida (tratamento de tuberculose)	Aumento de AST/ALT
Estatinas (tratamento de dislipidemia)	Aumento de AST/ALT
Esteroides anabolizantes	Aumento de FALC e bilirrubinas

Adaptado de Acharya, Dharel e Sterlin[53]. AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FALC: fosfatase alcalina.

A colangiopatia do HIV é causa não fatal de hepatopatia no HIV, tipicamente observada nos pacientes com contagem de CD4 abaixo de 100/mm³, apresentando clara associação com infecções oportunistas por *Cryptosporidium*, citomegalovírus, *Microsporidium*, *Giardia*, *Mycobacterium avium*, *Cyclospora cayetanensis* e *Isospora*. O resultado é uma colangite esclerosante secundária infecciosa, que pode cursar com dor abdominal de padrão biliar, náuseas, perda de peso, icterícia e aumento das enzimas canaliculares. O padrão de referência para diagnóstico é a CPRE com cultura da secreção biliar. O tratamento mais uma vez inclui a melhora imunológica com uso de tratamento antiviral potente[53].

Acometimento hepático na dengue

A dengue é epidêmica ou endêmica em quase todos os países tropicais. A infecção tem amplo espectro clínico e varia de infecções oligossintomáticas até quadros graves com evolução para óbito. A disfunção hepática pode ser decorrente de efeito viral direto nos hepatócitos ou consequência de uma resposta imune descontrolada do hospedeiro contra o vírus. O envolvimento hepático inclui a presença de hepatomegalia, entre o terceiro e o sétimo dias do início da doença, com aumento das enzimas hepáticas de pequena monta em até 50% dos casos[60-62].

Em estudo nacional com 1.585 casos de dengue (65% com dengue clássica e 91% com febre hemorrágica da dengue) durante uma epidemia no Rio de Janeiro, 63,4% dos pacientes apresentaram aumentos de AST e 45% de ALT; 3,8% apresentavam enzimas hepáticas acima de 10 vezes o valor normal[60]. A maioria dos pacientes apresenta rápida recuperação, sem evidências de evolução para doença hepática crônica. Ao contrário das outras hepatites virais, as elevações da AST são maiores ou iguais às da ALT e o motivo dessa ocorrência ainda é incerto, mas parece ter relação com a liberação excessiva de AST pelos miócitos lesados durante as infecções, o que deve ser confirmado com dosagens de desidrogenase lática e creatinofosfoquinase[60,61]. Os achados histológicos incluem esteatose microvesicular, necrose hepatocelular, hiperplasia e destruição das células de Kupffer, corpúsculos de Councilman e infiltrado celular nos espaços-porta; são encontrados nas necropsias dos casos fatais, uma vez que não se obtém avaliação histológica dos casos menos graves[61].

Em subgrupo de febre hemorrágica e síndrome do choque da dengue, pode haver evolução para insuficiência hepática, com icterícia, distúrbios de coagulação e encefalopatia hepática, marcadores de mau prognóstico. As formas mais graves ocorrem em 5 a 10% dos casos, mais comumente após a segunda infecção por sorotipo diferente do que causou o primeiro contágio[62]. A mortalidade nesses casos varia de 1 a 26% e pode atingir até 47% em algumas localidades, sendo necessário tratamento de suporte agressivo e precoce para melhora da sobrevida[60-62]. Não há tratamento antiviral para a dengue, sendo importante o tratamento clínico de suporte durante o decorrer da doença.

Referências bibliográficas

1. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and liver. J Clin Gastroenterol. 2002;35(4):345-9.
2. Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2004;63(2):123-9.
3. Walker NJ, Zurier RB. Liver abnormalities in rheumatic diseases. Clin Liver Dis. 2002;6(4):933-46.
4. De Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(4):543-51.
5. Selmi C, De Santis M, Gershwin ME. Liver involvement in subjects with rheumatic disease. Arthritis Res Ther. 2011;13(3):226-31.
6. Schlenker C, Halterman T, Kowdley KV. Rheumatologic disease and the liver. Clin Liver Dis. 2011;15(1):153-64.
7. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrintestinal manifestation of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2000;12(5):379-85.
8. Runyon RA, LaBrecque DR, Asuras S. The spectrum of liver disease in SLE. Report of 33 histologically proved cases and review of the literature. Am J Med. 1980;69(2):187-94.
9. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA Conley CL, Schoenrich EH. Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medicine (Baltimore). 1954;33(4):291-437.
10. Kofman S, Johnson GC, Zimmerman HJ. Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. AMA Arch Intern Med. 1955;95(5):669-76.
11. Terrabuio DRB. 20 anos de hepatite auto-imune no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [Dissertação]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2008. 196p.
12. Perez-Ruiz F, Zea-Mendonza AC. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and antiphospholipid antibodies. J Clin Gastroenterol 1998;27(1):90-1.
13. Cancado ELR, Medeiros DM, Deguti MM, Santos MSC, Mello ES, Vendramini MBG, Carrilho FJ. Celiac disease associated with nodular regenerative hyperplasia, pulmonary abnormalities, and IgA anticardiolipin antibodies. J Clin Gastroenterol. 2006;40(2):135-9.
14. Sienknecht CW, Urowitz MB, Pruzansk W, Stein HB. Felty's syndrome: clinical and serological analysis of 34 cases. Ann Rheum Dis. 1977;36(6):500-7.
15. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. Br J Rheumatol. 1994;33(8):745-8.
16. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrintestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2004;34(4):689-702.
17. Bartholomew LG, Cain JC, Winkelmann RK, Baggenstoss AH. Chronic disease of the liver with systemic scleroderma. Am J Dig Dis. 1964;9:43-55.
18. Powell FC, Schroeter AL, Dickinson ER. Primary biliary cirrhosis and the CREST syndrome: a report of 22 cases. Q J Med. 1987;62(237):75-82.
19. Smyth C, Kelleher D, Keeling PW. Hepatic manifestations of gastrointestinal diseases inflammatory bowel disease, celiac disease and Whipple's disease. Clin Liv Dis. 2002;6(4):1013-32.
20. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. Sem Liv Dis. 2006;26(1):31-41.
21. Hirche TO, Russler J, Braden B. Sonographic detection of perihepatic lymphadenopaty is an indicator for primary sclerosing cholangitis in patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis. 2004:586-94.
22. Broomé U, Löfberg R, Lundqvist K, Veress B. Subclinical time span of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. Dis Colon Rectum. 1995;38(12):1301-05.
23. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. Arch Dis Child. 2002;87(4):293-6.
24. Pelaez-Luna M, Schmulson M, Robles-Diaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease? Med Hypotheses. 2005;65(5):937-41.
25. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and celiac disease: a study of relative prevalences. Gut. 1998;42(1):120-2.
26. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci. 1998;43(10):2190-5.
27. Austin A, Campbell E, Lane P, Elias E. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and coeliac disease: potencial role of IgA anticardiolipin antibody. Gut. 2004;53(7):1032-4.
28. Layden TJ, Kulik L. Hepatic manifestations of pulmonary diseases. Clin Liv Dis. 2002;6(4):969-79.
29. Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A. Hepatic sarcoidosis. Concise review. Ann Hepatol. 2006;5(4):251-6.
30. Wu JJ, Schiff KR. Sarcoidosis. Am Fam Phys. 2004;70(2):312-22.
31. Thiele DL. Hepatic manifestations of systemic disease and other disorders of the liver. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Gastrintestinal and liver disease – pathophysiology/diagnosis/management. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Science; 2002. p.1603-19.
32. Pieri G, Theocharidou E, Burroughs AK. Liver in hematological disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(4):513-30.
33. Poreddy V, DeLeve LD. Hepatic circulatory diseases associated with chronic myeloid disorders. Clin Liv Dis. 2002;6(4):909-31.

34. Edwards CQ. Anemia and the liver. Hepatobiliary manifestations of anemia. Clin Liv Dis. 2002;6(4):891-907.
35. Condat B, Pesslore F, Hillaire S, Denninger MH, Guillin MC, Poliquin M, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. Gastroenterol. 2001;120(2):490-7.
36. Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sickle cell hepatopathy. Hepatology. 2001;33(5):1021-8.
37. Johnson CS, Omata M, Tong MJ, Simmons JF, Jr WJ, Tatter D. Liver involvement in sickle cell disease. Medicine (Baltimore). 1985;64(5):349-56.
38. Brunt EM, Tiniakos DG. Metabolic storage diseases: amyloidosis. Clin Liv Dis. 2004;8(4):915-30.
39. Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: clinical features and natural history in 98 patients. Medicine (Baltimore). 2003;82(5):291-8.
40. Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L, Cohen AS. Bleeding manifestations in 100 patients with amyloidosis. JAMA. 1983;249(10):1322-4.
41. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. Hepatology. 2007;45(1):230-41.
42. Fouad YM, Yehia R. Hepato-cardiac disorders. World J Hepatol. 2014;6(1):41-54.
43. Schafer DF, Sorrell MF. Vascular diseases of the liver. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. Gastrintestinal and liver disease – pathophysiology/diagnosis/management. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Science; 2002. p.1364-74.
44. Dantas W. Insuficiência cardíaca e choque. Hepatite isquêmica. Doença de Rendu-Osler-Weber. In: Gayotto LCC, Alves VAF, editors. Doenças do fígado e vias biliares. São Paulo: Atheneu; 2001. p.837-46.
45. Fuchs S, Bogomolski-Yahalom V, Paltiel O, Ackerman Z. Ischemic Hepatitis: Clinical and laboratory observations of 34 patients. J Clin Gastroenterol. 1998;26(3):183-6.
46. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. Clin Liv Dis. 2002;6(4):947-67.
47. Licata A, Corrao S, Petta S, Genco C, Cardillo M, Calvaruso V, et al. NT pro BNP plasma level and atrial volume are linked to the severity of liver cirrhosis. PLoS One. 2013;8(8):e68364.
48. Takahashi H, Shigefuku R, Yoshida Y, Ikeda H, Matsunaga K, Matsumoto N, et al. Correlation between hepatic blood flow and liver function in alcoholic liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(45):17065-74.
49. Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, da Costa Seguro LF, de Campos Mazo DF, Bacal F, et al. Serum B-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: a diagnostic accuracy study. Hepatology. 2014;59(3):1043-51.
50. Choudhary AM, Roberts I. Thyroid storm presenting with liver failure. J Clin Gastroenterol. 1999;29(4):318-21.
51. Youssef WI, Mullen KD. The liver in other (nondiabetic) endocrine diseases. Clin Liv Dis. 2002;6(4):879-89.
52. Carithers RL. Endocrine disorders and the liver. In: Gitlin N, editor. The liver and systemic disease. New York: Churchill Livingstone; 1997. p.59-72.
53. Acharya C, Dharel N, Sterling RK. Chronic liver disease in the human immunodeficiency virus patient. Clin Liver Dis. 2015;19(1):1-22.
54. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholicsteatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(3):274-85.
55. Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, Asher D, Campin R, Medina S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(5):464-73.
56. Sterling RK, Smith PG, Brunt EM. Hepatic steatosis in human immunodeficiency virus: a prospective study in patients without viral hepatitis, diabetes, or alcohol abuse. J Clin Gastroenterol. 2013;47:182-7.
57. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, McGovern B. Antiretroviral drugs and liver injury. AIDS. 2008;22(1):1-13.
58. Sulkoswki MS. Management of hepatic complications in HIV-infected persons. J Infect Dis. 2008;197(Suppl 3):S279-93.
59. Mallet V, Blanchard P, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lascoux-Combe C, Pol S. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. AIDS. 2007;21:187-92.
60. Souza LJ, Alves JG, Nogueira RMR, Neto CG, Bastos DA, da Silva Siqueira EW, et al. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1585 cases. Braz J Infect Dis. 2004;8(2):156-63.
61. Seneviratne SL, Malavige FN, de Silva HJ. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006;100(7):608-14.
62. Wright WF, Pritt BS. Update: The diagnosis and management of dengue virus infection in North America. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;73(3):215-20.

37 Hepatite Fulminante e Transplante Hepático: Aspectos Clínicos

Alberto Queiroz Farias
Luciana Lofêgo Gonçalves
Paulo Lisboa Bittencourt

SUMÁRIO

Hepatite fulminante

A hepatite fulminante (HF) é uma manifestação incomum de doença hepática aguda. Resulta da rápida e progressiva perda do parênquima hepático e representa uma das mais importantes emergências gastroenterológicas. Apesar dos avanços da medicina e da possibilidade de realização de transplante hepático, a mortalidade dos pacientes permanece elevada[1].

Definição

Três critérios são importantes para definir a presença de HF: rápida perda da função hepática com desenvolvimento de icterícia e coagulopatia; aparecimento de encefalopatia e ausência de história prévia de doença hepática. Pacientes com doença de Wilson, hepatite autoimune ou com infecção crônica pelo vírus da hepatite B adquirida por transmissão vertical podem ser incluídos nessa definição, a despeito da presença de cirrose, se o diagnóstico da doença hepática tiver duração menor que 26 semanas[2].

De acordo com a definição clássica, proposta por Trey e Davidson[3] em 1970, a HF é caracterizada pela rápida deterioração da função hepática com aparecimento de encefalopatia hepática no período de oito semanas após o início dos primeiros sintomas na ausência de comprometimento prévio conhecido da função hepática. Essa definição é atualmente empregada no Brasil para insuficiência hepática fulminante com priorização para transplante de fígado.

Alguns autores propuseram modificações na definição clássica. Bernuau, Rueff e Benhamou[4] sugeriram que o termo hepatite fulminante fosse reservado aos casos com aparecimento de encefalopatia no período de duas semanas após o início da icterícia. Por outro lado, o aparecimento de encefalopatia entre duas semanas e três meses após início da icterícia definiria presença de hepatite subfulminante. O'Grady, Schalm e Williams[5] propuseram uma redefinição da HF, que seria então classificada em três tipos, dependendo do intervalo entre o aparecimento da icterícia e o surgimento da encefalopatia hepática: insuficiência hepática hiperaguda (início da encefalopatia em até sete dias após o início da icterícia); insuficiência hepática aguda (desenvolvimento de encefalopatia entre 8 e 28 dias) e insuficiência hepática subaguda (aparecimento de encefalopatia entre 4 a 12 semanas). Essa classificação reflete diferenças na evolução e no prognóstico. Pacientes com menor intervalo entre o surgimento da icterícia e o início da encefalopatia têm melhor prognóstico.

Etiologia

Existe considerável variação geográfica na etiologia da HF, porém, entre as inúmeras causas, as hepatites virais e as drogas são responsáveis pela maior parte dos casos em todo o mundo[6]. A etiologia também tem influência na evolução clínica e no prognóstico[2].

Hepatites virais

A HF é uma complicação incomum da hepatite viral, ocorrendo em cerca de 0,2 a 0,4% e 1 a 1,2% dos casos

de hepatites agudas pelos vírus A e B, respectivamente. O vírus da hepatite delta pode causar HF quando em superinfecção ou coinfecção com o vírus da hepatite B. A hepatite aguda E, endêmica em países como México, Índia, Rússia e Paquistão, pode evoluir para HF especialmente quando acomete gestantes no terceiro trimestre de gravidez. A hepatite pelo vírus C é raramente implicada como causa isolada de HF. Outros vírus não hepatotrópicos, como herpes-vírus, Epstein-Barr e citomegalovírus, raramente podem ser causa de HF[2].

A HF pode ocorrer em razão da reativação do vírus da hepatite B durante imunossupressão ou quimioterapia, sendo mandatório o tratamento antiviral profilático com análogos nucleosídeos/nucleotídeos em todo paciente HBsAg positivo submetido a esses tratamentos[7].

Drogas

A maior parte dos casos de HF relacionada ao uso de drogas é decorrente da intoxicação por paracetamol ou acetaminofeno. Em países como a Inglaterra, essa intoxicação representa a principal etiologia de HF. A lesão hepática causada pelo paracetamol é dose-dependente e previsível. Geralmente resulta de ingestão com intenção suicida, embora ocasionalmente possa ser consequência do uso terapêutico. O paracetamol tem efeito tóxico direto sobre o fígado, e doses acima de 10 g ao dia levam à necrose hepatocelular[2]. O uso regular de etanol e a desnutrição aumentam a suscetibilidade do paciente e, nesses casos, pode ocorrer HF mesmo com doses terapêuticas[8].

Várias outras drogas, incluindo halotano, isoniazida, anti-inflamatórios não hormonais, ácido valproico, sulfonamidas, flutamina, propiltiouracil e fenitoína, podem causar HF por reação idiossincrásica, sendo um evento imprevisível e não dependente da dose administrada[1,2]. Suplementos alimentares e fitoterápicos (kava-kava, confrei, Herbalife®, chá verde) também têm sido descritos como causa de HF[9].

Outras causas

Outras causas de HF incluem esteatose aguda da gravidez, doença de Wilson, hepatite autoimune, síndrome de Budd-Chiari e infiltração maligna maciça. Cerca de 15 a 20% dos pacientes com HF permanecem sem etiologia definida, mesmo após investigação cuidadosa. Muitos desses casos podem ser causados por vírus ainda não identificados e uso de fitoterápicos[1,2].

Patologia

A lesão hepática na HF pode ser decorrente tanto de lesão citotóxica direta (na hepatite viral A e na intoxicação por acetaminofeno, p. ex.) quanto por lesão citopática (na hepatite viral B e nas reações idiossincrásicas a drogas).

Embora a histologia não seja fundamental para o diagnóstico, o achado histológico mais comum em pacientes com HF é a necrose hepatocelular maciça. A arquitetura hepática pode estar preservada ou não. Outros achados histológicos associados à necrose incluem colapso lobular, formação de ilhotas de hepatócitos regenerados, infiltrado inflamatório de polimorfonucleares, linfócitos, plasmócitos ou eosinófilos e proliferação ductal[10].

Aspectos clínicos e diagnósticos

A determinação da causa da HF é importante pela influência no prognóstico[2]. As manifestações clínicas da HF estão relacionadas diretamente à perda do parênquima hepático e à falência de múltiplos órgãos. Em geral, os sintomas iniciais são inespecíficos e incluem fadiga, anorexia, náuseas, dor abdominal e febre. A elevação acentuada das aminotransferases, icterícia, coagulopatia e encefalopatia são fundamentais para o diagnóstico. O Quadro 1 mostra as principais etiologias e a investigação diagnóstica apropriada.

Encefalopatia hepática

A presença de encefalopatia hepática é essencial para o diagnóstico, assim como o tempo decorrido entre o início da icterícia e o aparecimento da encefalopatia. A patogênese da encefalopatia é multifatorial, porém o mecanismo básico é a insuficiência na depuração hepática de substâncias de origem intestinal, particularmente a amônia, em razão da insuficiência hepatocelular e do metabolismo alterado dos aminoácidos resultando em alterações na neurotransmissão cerebral[11]. O paciente com HF pode apresentar graus variados de encefalopatia, que vão desde formas leves que incluem dificuldade de concentração e irritabilidade até o coma (Quadro 2). O prognóstico do paciente é inversamente proporcional ao grau de encefalopatia. A alteração do nível de consciência aumenta o risco de complicações, como pneumonia aspirativa, hipóxia e síndrome do desconforto respiratório, agravando ainda mais o prognóstico.

Edema cerebral

A presença de edema cerebral se correlaciona com a gravidade da encefalopatia hepática. Raramente é ob-

Quadro 1. Investigação etiológica da HF

Hepatite por vírus A	Anti-VHA IgM
Hepatite por vírus B	Anti-HBc IgM e HBsAg
Hepatite por vírus E	Anti-VHE
Intoxicação por paracetamol	Nível sérico da droga
Reação idiossincrásica a drogas	Eosinofilia
Hepatite autoimune	Autoanticorpos hepáticos, gamaglobulinas
Doença de Wilson	Ceruloplasmina, excreção urinária de cobre, exame oftalmológico com lâmpada fenda
Síndrome de Budd-Chiari	Ultrassonografia com Doppler

Quadro 2. Encefalopatia hepática (critérios de West Haven)

Grau I	Confusão leve, euforia, ansiedade ou depressão, dificuldade de atenção, irritabilidade, voz arrastada, inversão do ritmo de sono
Grau I-I	Acentuação dos sintomas anteriores, sonolência, letargia, comportamento inadequado, confusão mental e *flapping*
Grau I-II	Confusão pronunciada, desorientação no tempo e espaço, sonolência excessiva e torpor
Grau IV	Coma com ou sem resposta aos estímulos dolorosos

Quadro 3. Alterações metabólicas na HF

Hiponatremia	Acidose metabólica
Hipocalemia	Alcalose metabólica
Hipofosfatemia	Alcalose respiratória
Hipoglicemia	Acidose lática

servado em pacientes com encefalopatia grau I ou I-I, porém, a incidência aumenta para 35 e 75% na presença de encefalopatia graus I-II e IV, respectivamente[2]. O edema cerebral progressivo aumenta a pressão intracraniana, causando redução da perfusão cerebral e dano cerebral irreversível. A mortalidade da HF decorre principalmente da hipertensão intracraniana secundária ao edema cerebral[1,2].

Clinicamente, o paciente com edema cerebral apresenta hipertensão arterial, bradicardia, hiperventilação, perda dos reflexos pupilares e postura de descerebração ou descorticação.

Coagulopatia

A insuficiência hepática leva à redução na síntese dos fatores de coagulação com consequente prolongamento do tempo de protrombina, que tem valor prognóstico indicando gravidade da lesão hepática. As dosagens dos fatores de coagulação VI-I (fator de coagulação que tem menor meia-vida, cerca de 4 a 5 horas) e V também têm valor prognóstico na HF[10].

Apesar da redução da síntese de fatores de coagulação, a ocorrência de sangramento espontâneo é rara, refletindo equilíbrio entre perda de fatores pró-coagulantes e fatores anticoagulantes, como proteína S, proteína C e antitrombina I-II, também de síntese hepática[1,2].

Outras alterações hematológicas presentes nos pacientes com HF incluem disfunção plaquetária, fibrinólise e coagulação intravascular disseminada.

Alterações metabólicas

Várias alterações metabólicas são encontradas na HF, conforme mostra o Quadro 3. A hipoglicemia é muito comum, encontrada em aproximadamente 45% dos pacientes[11]. É decorrente da depleção do estoque de glicogênio e da incapacidade de realizar gliconeogênese. Pode ser refratária à administração de glicose intravenosa. A acidose metabólica e a hipofosfatemia ocorrem especialmente na intoxicação por paracetamol.

Alterações sistêmicas

Insuficiência renal ocorre em 40 a 50% dos pacientes[6] com HF e resulta da combinação de múltiplos fatores, como depleção do volume intravascular, infecção e coagulação intravascular disseminada. Nas intoxicações por paracetamol e anti-inflamatórios não hormonais, ocorre também nefrotoxicidade por ação direta da droga. A presença de insuficiência renal é um fator de mau prognóstico. Em razão da diminuição de produção hepática, o nível sérico da ureia não tem correlação com o grau de disfunção renal e os níveis de creatinina devem ser utilizados para monitorar a função renal desses pacientes. Outras complicações sistêmicas incluem pancreatite e hemorragia digestiva, que também agravam o prognóstico.

As complicações cardiocirculatórias e respiratórias são comuns na HF. Vasodilatação arterial, redução da resistência vascular sistêmica, hipotensão e aumento compensatório do débito cardíaco são frequentemente observados. A redução do transporte e da utilização periférica de oxigênio resulta em hipoxemia tecidual e acidose lática. A ocorrência de edema pulmonar não cardiogênico e a síndrome do desconforto respiratório agravam ainda mais o prognóstico do paciente.

A insuficiência adrenal tem sido reconhecida como complicação frequente e contribui para a disfunção circulatória.

Infecção

Pacientes com HF são suscetíveis a infecções bacterianas, particularmente dos tratos respiratório e urinário, em decorrência da disfunção do sistema retículo-endotelial e da redução na capacidade de opsonização. Cerca de 80% dos pacientes com HF apresentam quadro infeccioso. Os principais agentes etiológicos são *Staphylococcus*, *Streptococcus* e bacilos Gram-negativos[12]. As infecções fúngicas, particularmente por *Candida albicans*, são observadas em aproximadamente um terço dos pacientes com HF[13] e estão associadas a prognóstico ruim com alta mortalidade. Os fatores de risco associados à infecção fúngica são o uso prolongado de antibióticos e a presença de insuficiência renal.

Prognóstico

O prognóstico da HF depende de múltiplas variáveis, como etiologia, idade do paciente, gravidade da disfunção hepática, presença de complicações e duração da doença. Quando o agente é o vírus da hepatite A, a mortalidade situa-se em torno de 40%, comparados a 50% da intoxicação pelo paracetamol, 75% da hepatite B e 90% da hepatite fulminante por outras drogas[14]. O grau de encefalopatia e a presença de edema cerebral também influenciam o prognóstico. Em pacientes com encefalopatia grau I-I, a mortalidade é de cerca de 30%, chegando a 80% nos pacientes com encefalopatia grau IV.

Dois grupos de pesquisadores propuseram os critérios mais difundidos para identificar pacientes de maior risco e que seriam candidatos a transplante de fígado. Na experiência do grupo do King's College[15], em Londres, as variáveis com valor prognóstico são: etiologia da doença, idade do paciente, duração da icterícia, concentração de bilirrubina sérica, tempo de protrombina, pH arterial e creatinina sérica, e os critérios são individualizados segundo o fator etiológico (Tabela 1). No grupo de pacientes com HF causada por intoxicação por paracetamol, a presença de apenas uma variável indicativa de prognóstico está associada à mortalidade de 55% e a presença de acidose grave está associada à mortalidade de 95%. No caso da HF de outras etiologias, a presença de uma das variáveis indicativas de prognóstico está associada à mortalidade de 80% e, na presença de três variáveis, a mortalidade atinge 95%.

Segundo o critério de Clichy[16], os portadores de HF que apresentam fator V menor que 30% (ou 20% se tiverem menos de 30 anos de idade) são candidatos a transplante, pois, nesses casos, a mortalidade sem a cirurgia é superior a 90%.

Tratamento

O tratamento é basicamente de suporte, com objetivo de evitar e tratar as complicações, permitindo que haja tempo para a regeneração hepática ou para a realização de transplante de fígado. É fundamental identificar a presença das variáveis indicativas de pior prognóstico que apontam a necessidade de realização imediata de transplante de fígado.

É importante tentar estabelecer a etiologia da HF, pois, em algumas situações, é possível instituir medidas terapêuticas específicas, como administração N-acetilcisteína na intoxicação por paracetamol, aciclovir na hepatite por herpes-vírus, realização imediata do parto na esteatose aguda da gravidez e uso de quelantes de cobre na doença de Wilson.

Medidas gerais

Pacientes com hepatite fulminante devem ser internados em unidade de terapia intensiva, principalmente se houver encefalopatia hepática grau I-I. A intubação orotraqueal, para proteção das vias aéreas, deve ser considerada para pacientes com encefalopatia graus I-II e IV. Medicações nefrotóxicas como aminoglicosídeos e anti-inflamatórios não hormonais devem ser evitadas. Pelo risco aumentado de infecções, recomenda-se a realização rotineira de culturas de sangue e urina a cada 48 horas. A profilaxia do sangramento por lesão aguda da mucosa gástrica com o uso de inibidores de bomba de prótons intravenoso está plenamente justificada pelo risco de hemorragia digestiva[17].

O uso de N-acetilcisteína intravenoso deve ser considerado independentemente da etiologia em pacientes com HF e encefalopatia graus I e I-I, demonstrando melhora da sobrevida sem transplante mesmo quando essa droga foi administrada a pacientes com HF não relacionada à intoxicação por paracetamol[18].

Tabela 1. Critérios prognósticos na HF - King's College

Pacientes sem intoxicação por paracetamol
▪ Etiologia da HF: criptogênica ou drogas
▪ Idade: < 10 anos ou > 40 anos
▪ Duração da icterícia: > 1 semana antes da encafalopatia
▪ Bilirrubina sérica: > 18 mg/dL
▪ INR > 3,5
Pacientes com intoxicação por paracetamol
▪ pH arterial < 7,3
▪ INR > 6,5
▪ Creatinina sérica > 3,4 mg/dL

Encefalopatia e edema cerebral

A encefalopatia nos pacientes com HF tende a ser progressiva, e seu tratamento consiste em limitar a produção de amônia e evitar fatores predisponentes. O uso de benzodiazepínicos e drogas sedativo-hipnóticas pode exacerbar a encefalopatia e deve ser evitado. Apesar de não existirem estudos controlados comprovando seu benefício, tem-se utilizado a lactulona no tratamento da encefalopatia[2].

A presença de edema cerebral e hipertensão intracraniana (HIC) se correlaciona com a gravidade da encefalopatia hepática. Deve-se identificar precocemente os sinais de HIC por meio de exame de fundo de olho, tomografia computadorizada, ressonância de crânio, ultrassonografia da bainha óptica e/ou monitoração direta da pressão intracraniana[17].

A utilização de cateter para monitorar a pressão intracraniana (PIC) em pacientes com HF ainda é controversa, utilizada em cerca de metade dos centros de transplante hepático nos Estados Unidos. O racional para a indicação de monitoração da PIC nos pacientes com encefalopatia graus I-II ou IV é a ausência de correlação fidedigna entre a elevação da PIC e os sinais clínicos de hipertensão intracraniana. A monitoração da PIC é o melhor método para diagnosticar o edema cerebral, que está presente sempre que a PIC for superior a 30 mmHg. Por outro lado, a monitoração da PIC é um procedimento invasivo associado a complicações graves, como hemorragia intracraniana e infecção, em cerca de 4 a 20% dos casos[2].

As medidas gerais para reduzir a PIC incluem elevação da cabeceira do paciente em 30°, evitar procedimentos invasivos e manter o sódio sérico entre 145 e 155 mEq/L. O objetivo do tratamento é manter a PIC abaixo de 20 a 25 mmHg. O tratamento de escolha para os casos de elevação progressiva e sustentada da PIC é a administração intravenosa em bolo de manitol a 20% (0,5 a 1 g/kg), porém a presença de insuficiência renal contraindica o uso. A hiperventilação com o objetivo de manter a pCO_2 entre 25 e 30 mmHg é eficaz em reduzir a PIC agudamente, mas não deve ser utilizada por períodos prolongados[12]. Barbitúricos como tiopental e fenobarbital podem ser utilizados como alternativa nos casos de ede-

ma cerebral refratário ao uso de manitol ou se houver insuficiência renal. A hipotermia moderada (32 a 33 °C) pode ser utilizada para reduzir a PIC em casos refratários a outras medidas. Corticosteroides não devem ser usados para controlar a HIC em pacientes com HF[2,17]. O uso profilático de anticonvulsivantes não é indicado. Fenitoína ou benzodiazepínicos de meia-vida curta só devem ser utilizados na presença de convulsão[2].

Coagulopatia

Embora a HF esteja associada à redução na síntese dos fatores de coagulação com consequente prolongamento do tempo de protrombina, o surgimento de hemorragia espontânea é raro. A administração profilática de plasma ou fatores de coagulação não está indicada, pois não mostrou benefício em reduzir a mortalidade. Esses agentes somente devem ser utilizados na vigência de sangramento ou antes da realização de procedimentos invasivos[1,2].

Alterações metabólicas e sistêmicas

Os níveis de glicose no sangue devem ser monitorados periodicamente, pois a hipoglicemia é comum em pacientes com HF. Os níveis de glicose devem ser mantidos acima de 60 mg/dL mediante infusão contínua de solução de glicose a 10%. A monitoração hemodinâmica invasiva, com cateter venoso central e pressão arterial invasiva, está indicada sempre que houver encefalopatia grau I-II ou IV.

Na vigência de falência de múltiplos órgãos, a pressão arterial média deve ser mantida acima de 65 a 70 mmHg, com o objetivo de manter a perfusão cerebral adequada. A hipotensão arterial associada à redução de volume intravascular deve ser corrigida com a administração de cristaloides ou coloides. Drogas vasopressoras devem ser utilizadas na hipotensão causada pela redução da resistência vascular periférica. A noradrenalina é a droga de escolha. Deve-se evitar o uso de vasopressina e análogos (terlipressina), pois podem causar vasodilatação cerebral e piorar o edema[17].

A insuficiência renal é uma complicação comum e de prognóstico ruim em pacientes com HF. Devem ser adotadas medidas preventivas, como evitar o uso de drogas nefrotóxicas, manter perfusão renal adequada, identificar e tratar precocemente infecções. A hemofiltração contínua mostrou-se mais eficaz que a intermitente em casos de oligúria persistente associada a pressões centrais de perfusão adequadas[2].

Infecção

Infecção e sepse são complicações comuns na HF e contribuem para a alta mortalidade. O reconhecimento da infecção nem sempre é fácil, pois achados como hipotensão, hipotermia, acidose metabólica e leucocitose podem refletir a insuficiência hepática subjacente, sem necessariamente indicar infecção. Os locais mais frequentes de infecção são o trato respiratório, as vias urinárias e o sangue, e os agentes etiológicos mais frequentes são *Staphylococcus*, *Streptococcus* e bacilos Gram-negativos. A realização periódica de culturas de sangue, urina e secreção traqueal está indicada para o diagnóstico e o tratamento precoces. Considerar o emprego de antibioticoterapia de largo espectro na presença de culturas positivas, encefalopatia grau I-II ou IV, presença de sinais da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e/ou hipotensão. A escolha do antibiótico se baseia no perfil de sensibilidade antimicrobiana hospitalar. Uma opção razoável é a associação de cefalosporina de terceira geração, glicopeptídeo (vancomicina ou teicoplanina) e antifúngico (fluconazol)[17]. O uso profilático de antibióticos e antifúngicos não mostrou benefício em melhorar a sobrevida e, portanto, não deve ser indicado para todos os pacientes, especialmente para os com encefalopatia leve e moderada[2].

Transplante de fígado

Em razão da elevada mortalidade da HF, torna-se fundamental identificar precocemente os pacientes candidatos ao transplante. A decisão de transplantar o paciente depende da probabilidade de recuperação espontânea e dos riscos da cirurgia. De acordo com as normas legais brasileiras, pacientes com HF que preenchem os critérios do King's College[15] (Tabela 1) ou de Clichy[16] (fator V menor que 30% se o paciente tiver mais de 30 anos de idade, ou 20% se o paciente tiver menos de 30 anos de idade, e presença de encefalopatia graus I-II ou IV) têm prioridade para alocação de órgãos. Com o aperfeiçoamento da técnica operatória e dos cuidados perioperatórios, bem como o desenvolvimento de drogas imunossupressoras eficazes, a sobrevida em um ano após o transplante tem variado entre 40 e 80%, conforme a gravidade da doença no momento da indicação.

A presença de dano cerebral irreversível, PIC persistentemente acima de 50 mmHg, pressão de perfusão cerebral menor que 40 mmHg por mais de 2 horas e infecção não controlada contraindicam a realização do transplante[11]. A maior limitação para a realização do transplante tem sido a escassez de órgãos disponíveis. O transplante com doador vivo, em que se utiliza o lobo direito do fígado para receptores adultos ou o esquerdo para crianças, tem sido utilizado em casos selecionados e representa uma opção para o número insuficiente de fígados de doador falecido.

Terapias alternativas

Transplante de fígado auxiliar

Refere-se ao implante de outro fígado ou de uma parte do órgão em um receptor cujo fígado foi deixado intacto ou parcialmente ressecado. A finalidade dessa abordagem é suprir temporariamente a função hepática com o fígado auxiliar, enquanto ocorre a regeneração do fígado nativo, suspendendo-se então a imunossupressão, o que produz atrofia do enxerto[6].

Dispositivos artificiais de suporte hepático e diálise

Têm sido propostos diversos sistemas artificiais para substituir temporariamente a função do fígado. Os dis-

positivos extracorpóreos de assistência com o uso de hepatócitos em cultura e equipamentos de diálise utilizando sistema de recirculação por adsorção molecular com albumina (*molecular adsorbent recycling system* – MARS) são os mais conhecidos, porém esses sistemas não se mostraram capazes de reduzir a mortalidade[6].

Aspectos clínicos do transplante hepático

Avanços ocorridos nos últimos anos, em particular no que se refere à melhora da técnica operatória, ao desenvolvimento de drogas imunossupressoras eficazes, ao aperfeiçoamento dos critérios de seleção de candidatos e dos cuidados pós-operatórios, contribuíram para tornar o transplante ortotópico de fígado uma opção rotineira para tratamento de diversas doenças hepáticas.

Segundo dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos[19], o Brasil ficou em segundo lugar em número absoluto de transplantes realizados em 2012 entre os 30 países com maior número de transplantes de fígado. Entretanto, quando se analisam os dados em relação ao número de transplantes por milhão de pessoas (pmp), o Brasil passa ao 24º lugar, com nove transplantes por milhão, atrás de países como Espanha (35,1 pmp) e Estados Unidos (25,6 pmp). A necessidade estimada brasileira é está em torno de 4.700 transplantes de fígado por ano, e são realizados cerca de 1.700 procedimentos anuais, contribuindo para a mortalidade elevada em lista de espera. A Figura 1 ilustra o número de transplantes por milhão de habitantes nos diferentes estados brasileiros.

Em relação ao número de doadores efetivos, em 2012, foram notificadas 8.025 mortes encefálicas (42 notificações/pmp). O percentual de recusa familiar em doar foi de 41%, e 29% dos órgãos não puderam ser aproveitados (parada cardíaca, contraindicação médica etc.), de forma que somente cerca de 30% tornaram-se efetivamente doadores. As taxas atuais de doadores efetivos do Brasil são de 12,6/pmp, em comparação a taxas de 35,1/pmp, na Espanha, e 25,6/pmp, nos Estados Unidos.

Indicações de transplante, seleção de candidatos e critérios de alocação de fígados

Indicações

Doenças hepáticas parenquimatosas, neoplásicas e vasculares podem ser tratadas com transplante hepático ortotópico (THO), conforme apresentado no Quadro 4. As hepatites virais em fase cirrótica representam a principal indicação de transplante hepático. No Serviço de Transplante e Cirurgia do Fígado da Universidade de São Paulo, cerca de um terço do total de pacientes na lista de espera apresenta infecção crônica por vírus hepatotrópicos, seguidos por doença alcoólica do fígado e esteato-hepatite não alcóolica.

De modo geral, indica-se o transplante hepático quando se considera que a expectativa de sobrevida do paciente em um ano seja menor ou igual a 90%. Desse modo, todos os pacientes que apresentam escore de Child-Pugh maior ou igual a 7, escore MELD igual ou superior a 16 pontos, evolução com sangramento varicoso de repetição, ascite refratária, prurido refratário, encefalopatia hepática, colangite aguda recorrente ou peritonite bacteriana espontânea preenchem os critérios mínimos internacionais de indicação de transplante de fígado. Do mesmo modo, complicações como carcinoma hepatocelular e as síndromes hepatorrenal e hepatopulmonar devem ser avaliadas em centros especializados de transplante[20].

Inscrição do receptor na lista

O candidato a transplante com doador falecido deve estar inscrito na Central de Transplantes da Secretaria Es-

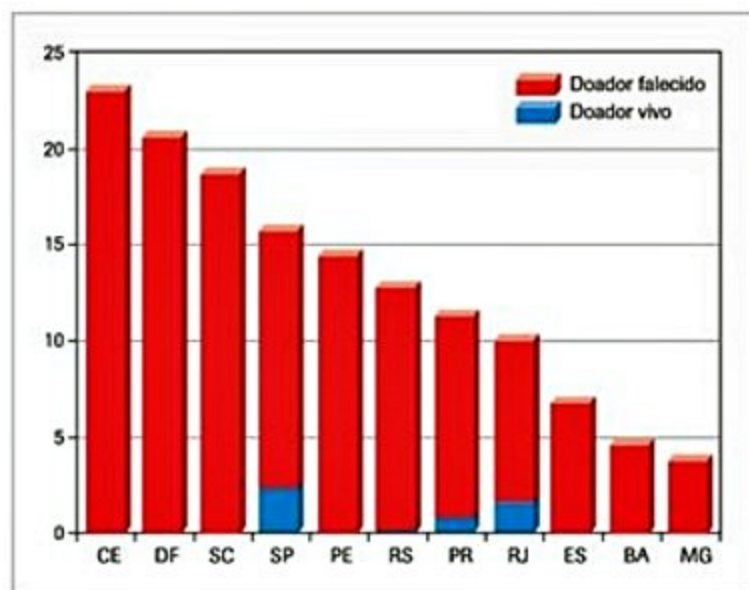



Figura 1. Transplantes de fígado por milhão de pessoas por estado brasileiro no ano de 2013.

Quadro 4. Principais indicações de transplante hepático em adultos

Hepatites virais B, C e D	Hepatite fulminante
Cirrose alcoólica	Carcinoma hepatocelular*
Cirrose biliar primária	Tumores neuroendócrinos metastáticos
Colangite esclerosante primária	Esteato-hepatite em fase cirrótica
Cirrose biliar secundária	Doença de Caroli
Cirrose criptogênica	Polineuropatia amiloidótica familiar portuguesa
Hepatite autoimune	Deficiência de alfa-1 antitripsina
Doença de Wilson	Hiperoxalúria primária
Hemocromatose	Glicogenoses
Síndrome de Budd-Chiari	Outras doenças metabólicas: protoporfiria, hipercolesterolemia familiar

* Critérios de Milão[44]: paciente cirrótico com nódulo único ≤ 5 cm de diâmetro ou até três nódulos ≤ 3 cm de diâmetro cada. Ausência de trombose neoplásica do sistema porta.

tadual de Saúde. Para transplante de fígado, exige-se apenas compatibilidade sanguínea do sistema ABO e peso, não sendo necessária a determinação de HLA ou a pesquisa de anticorpos contra HLA (por *cross-match* ou PRA/painel-percentual de anticorpos reativos). Receptores de transplante intervivos (a criança recebe o lobo esquerdo e o adulto, geralmente, o lobo direito do doador vivo) também devem estar inscritos, pois, em caso de insucesso, podem se beneficiar dos critérios de priorização para retransplante de urgência.

Alocação de fígados

Diversos fatores são considerados para a distribuição de órgãos, uma vez que o número de doadores é inferior ao de candidatos ao transplante. Por esse motivo, a maior parte dos países, inclusive o Brasil, adota o critério de gravidade de estado clínico do paciente para alocação de fígado de doadores falecidos para transplante. A gravidade em pacientes adultos é aferida pelo sistema MELD (*model for end-stage liver disease*)[21], cuja fórmula está apresentada na Tabela 2. Para crianças, há uma variante do MELD, denominada PELD (*pediatric end-stage liver disease*). A posição do paciente na lista de espera é dinâmica, em função do valor do escore MELD, devendo a pontuação obtida ser atualizada com periodicidade predeterminada segundo o valor obtido. Em algumas poucas situações é possível a concessão de prioridade para transplantar. No Brasil, a solicitação de prioridade ocorre somente nas seguintes situações:

1. Insuficiência hepática aguda fulminante.
2. Não funcionamento primário do enxerto notificado em até sete dias após a data do transplante inicial.
3. Trombose de artéria hepática notificada em até sete dias após a data do transplante.
4. Pacientes anepáticos por trauma.

Contraindicações

As contraindicações absolutas ao transplante estão ligadas à presença de condições que modificam desfavoravelmente o curso da operação ou a evolução pós-operatória. Embora possam variar entre os diferentes centros transplantadores, as contraindicações refletem também a incapacidade do paciente e/ou dos seus familiares de entenderem a natureza do procedimento e de seguir rigorosamente as prescrições de drogas imunossupressoras ou, ainda, a presença de doenças extra-hepáticas graves. São exemplos: a presença de infecção sistêmica não controlada, aids (infecção pelo HIV com contagem de CD4 normal não constitui contraindicação), uso ativo de drogas ilícitas, lesão cerebral grave irreversível e presença de malignidade extra-hepática (exceto carcinoma basocelular ou espinocelular).

As contraindicações relativas referem-se à presença de condições que possam afetar adversamente o resultado do transplante. As mais importantes são: idade avançada, dificuldades anatômicas (como trombose da veia porta, cirurgias hepatobiliares prévias com aderências), e doenças pulmonar, cardíaca ou renal graves.

Tabela 2. Fórmula para cálculo do MELD

$0{,}957 \times \log_e$ (creatinina mg/dL) + $0{,}378 \times \log_e$ (bilirrubina mg/dL) + $1{,}120 \times \log_e$ (INR) + $0{,}643 \times 10$
■ Registrar valor máximo de 4 mg/dL para a creatinina ■ Hemodiálise > 2 vezes/semana, considerar o valor máximo da creatinina ■ Repetir exames laboratoriais para atualizar o escore conforme a pontuação inicial: - MELD até 10 – a cada 12 meses - MELD de 11 a 18 – a cada 3 meses - MELD de 19 a 24 – a cada 30 dias - MELD maior que 25 – a cada 7 dias

Aspectos clínicos

O implante de aloenxerto hepático e o tratamento imunossupressor podem levar a uma série de alterações de natureza imunológica, infecciosa, cardiovascular, endócrina, metabólica, neurológica e hematológica no organismo do receptor. A sobrevida do paciente e do enxerto, portanto, dependem do manejo adequado de complicações e distúrbios.

Imunossupressão e rejeição do enxerto

Os objetivos da imunossupressão do paciente transplantado estão relacionados à redução da gravidade e do número de episódios de rejeição do enxerto, à redução dos efeitos adversos das drogas e à minimização dos riscos de infecções oportunistas e neoplasias. Os principais agentes imunossupressores e seus respectivos mecanismos de ação estão apresentados no Quadro 5.

Esquemas de imunossupressão

Imunossupressão primária inicial: a imunossupressão rotineira é baseada na terapia com tacrolimo, associado ou não ao micofenolato de sódio. Os corticosteroides são utilizados na maior parte dos casos durante um período limitado às semanas iniciais após o transplante. Entretanto, recomenda-se a manutenção em casos de transplante por hepatite autoimune. O risco de rejeição diminui gradativamente ao longo do tempo e essa peculiaridade favorece o uso de doses menores das medicações após alguns meses em receptores com boa função do enxerto[22,23].

Indução da imunossupressão: os anticorpos basiliximab e a globulina antitimocítica (ATG) podem ser utilizados no período intraoperatório e nos primeiros dias do pós-operatório para reduzir a toxicidade renal dos agentes inibidores da calcineurina (tacrolimo ou ciclosporina) e reduzir a incidência e a gravidade dos episódios de rejeição celular aguda.

Tratamento da rejeição: os corticosteroides representam a medicação de primeira escolha para tratar a rejeição celular aguda. Casos resistentes a esteroides são tratados com globulina antitimocítica, com bons resultados.

Quadro 5. Principais agentes imunossupressores e seus mecanismos de ação	
Ciclosporina e tacrolimo	Inibição da calcineurina, produzindo inibição da transcrição da interleucina 2
Glicocorticosteroides	Inibição não seletiva da apresentação de antígenos, da produção de citocinas e da proliferação de linfócitos
Azatioprina	Inibição não seletiva da síntese das purinas
Micofenolato de sódio	Inibição da enzima inosina monofosfato desidrogenase, produzindo inibição da síntese *de novo* das purinas
Everolimo e sirolimo	Bloqueio da cinase mTOR e inibição da transdução do sinal de fatores de crescimento
Anticorpos policlonais (ATG)	Depleção de células T circulantes, modulação de receptores de membrana
Anticorpos quiméricos (basiliximab)	Anticorpos anti-CD25, bloqueando seletivamente o receptor da interleucina 2
Anticorpos humanizados (alemtuzumab)	Anticorpos anti-CD52

Os níveis séricos de tacrolimo devem ser ajustados para a faixa terapêutica (5 a 9 ng/mL) e deve ser considerada a associação com o micofenolato de sódio. Para o tratamento da rejeição crônica, os esteroides ou os anticorpos são ineficazes e a opção é a combinação do tacrolimo com o micofenolato de sódio.

Imunossupressão individualizada: os corticosteroides e os inibidores da calcineurina estão associados a efeitos adversos sérios (Quadro 6). Micofenolato de sódio e everolimo e, em menor escala sirolimo, são as drogas mais utilizadas visando à redução da toxicidade dos imunossupressores primários, principalmente renal. O everolimo tem sido proposto como imunossupressor primário pelas suas propriedades antitumorais em caso de transplante por carcinoma hepatocelular.

Interações farmacológicas e efeitos adversos dos agentes imunossupressores

Particular atenção deve ser dada à interação entre os inibidores da calcineurina (tacrolimo e ciclosporina) e diversas drogas, e proceder ao devido ajuste das doses. Aumento dos níveis do agente imunossupressor no sangue ocorre com o uso de bloqueadores de canais de cálcio, antifúngicos triazólicos, antibióticos macrolídeos, metoclopramida, alopurinol, amiodarona, etinilestradiol etc. Redução dos níveis tem sido descrita com drogas como rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital etc. No Quadro 6, estão apresentados os efeitos adversos mais comuns de algumas drogas administradas por via oral.

Rejeição

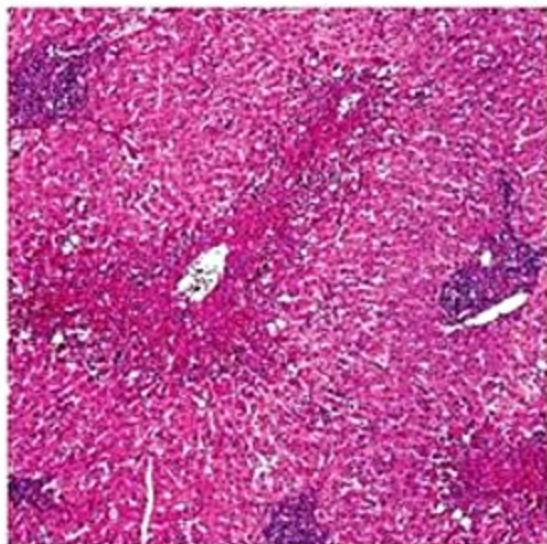
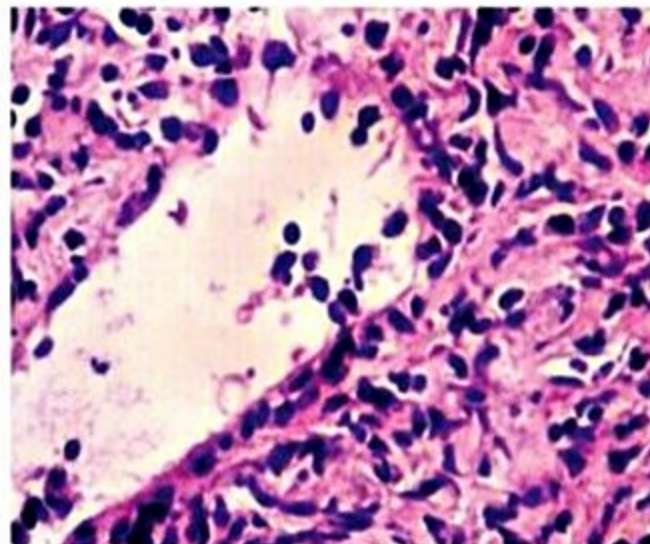
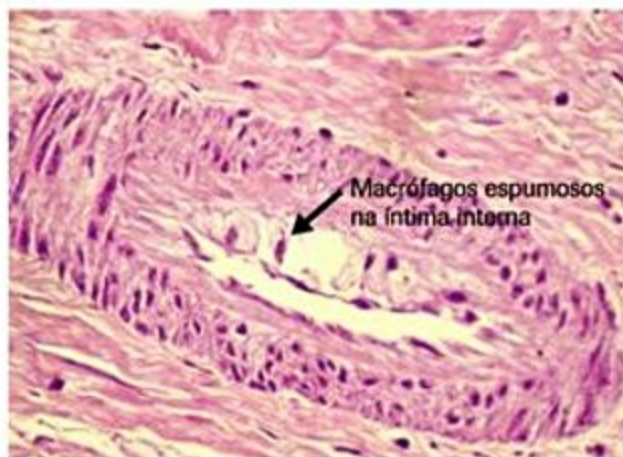
Embora a rejeição seja um evento comum após o transplante de fígado, geralmente é tratável e em menos de 5% dos casos leva à perda do enxerto. Três tipos de rejeição foram descritos no fígado: hiperaguda, celular aguda e crônica[24-26]. Embora a nomenclatura possa sugerir que sejam caracterizadas temporalmente, atualmente está bem estabelecido que essas formas de rejeição podem ocorrer em qualquer época e devem ser definidas a partir dos achados morfológicos da biópsia hepática. A rejeição hiperaguda é excepcional, geralmente ocorre nos primeiros dias e é causada pela presença de anticorpos pré-formados anti-HLA, que levam à trombose e à rápida exclusão e perda do enxerto. A rejeição celular aguda é a mais frequente e mais comum nas primeiras semanas, porém pode surgir desde o pós-operatório imediato até anos após o transplante. A rejeição celular aguda caracteriza-se pela presença de infiltrado heterogêneo composto por linfócitos, monócitos, macrófagos e eosinófilos, por endotelialite principalmente da veia centrolobular e por inflamação biliar. As Figuras 2 e 3 demonstram o aspecto histológico da rejeição celular aguda. Clinicamente, pode haver mal-estar, febre baixa, dor no hipocôndrio direito ou icterícia.

Na rejeição crônica, o processo subjacente é menos compreendido do ponto de vista fisiopatológico, e o quadro se assemelha à aterosclerose acelerada, com obliteração de vasos e ductos biliares, acompanhada de infiltração por macrófagos espumosos e mínimo processo inflamatório. As Figuras 4 e 5 ilustram o aspecto histológico da rejeição crônica.

Infecções oportunistas

Aproximadamente metade dos transplantados desenvolve alguma forma de infecção, muitas vezes de natureza oportunista. No primeiro mês pós-operatório,

Quadro 6. Efeitos adversos das drogas imunossupressoras

Efeito colateral	Ciclosporina	Tacrolimo	Sirolimo	Micofenolato	Corticosteroide
Hipertensão arterial	+++	+++	-	-	++
Alteração da função renal	+++	+++	-	-	-
Diabete melito	-	-	-	-	++
Dislipidemia	+	+	+++	-	+
Osteoporose	++	++	-	-	+++

■ **Figura 2.** Inflamação portal e necrose perivenular confluente em paciente com rejeição celular aguda (hematoxilina-eosina 400x).

■ **Figura 3.** Lesão do endotélio na rejeição celular aguda (hematoxilina-eosina 400x).

■ **Figura 4.** Arteriopatia por macrófagos espumosos, caracterizando rejeição crônica (hematoxilina-eosina 400x).

■ **Figura 5.** Fase avançada da rejeição crônica, com redução do lúmen arterial por fibrose intimal (hematoxilina-eosina 100x).

predominam as infecções por agentes nosocomiais, particularmente bactérias ou fungos (*Candida* e *Aspergillus*). Do segundo ao sexto mês, predominam as infecções oportunistas. As mais importantes são por citomegalovírus (mais frequente), *Pneumocystis jirovecii, Cryptococcus neoformans*, varicela-zóster e herpes-vírus. Depois de seis meses do transplante, o risco depende da função do enxerto e do esquema imunossupressor que está sendo utilizado. Os pacientes que apresentam função normal do enxerto e estão recebendo doses adequadas de medicações apresentam baixo risco de infecção. O conhecimento da epidemiologia dessas infecções orienta os esquemas profiláticos. Os agentes antimicrobianos são empregados nas primeiras 24 horas e, a seguir, são suspensos se não houver evidências de infecção ativa. Para profilaxia de *P. jirovecii*, é recomendado o uso do trimetoprima/sulfametoxazol durante quatro meses. A necessidade de profilaxia contra citomegalovírus varia de acordo com os *status* sorológicos do receptor e do doador. Os receptores com sorologia positiva não precisam de profilaxia, porém os soronegativos e que receberam enxerto de doador com sorologia positiva apresentam risco aumentado de infecção e devem receber profilaxia com ganciclovir ou equivalente.

Os fatores de risco para infecção por *Candida* são o uso de diálise, hepatite fulminante, tempo de operação superior 11 horas, reoperação em cinco dias, anastomose coledocojejunal e transfusão maciça de hemocomponentes. Para *Aspergillus*, os fatores de risco são uso de diálise e retransplante hepático. A profilaxia antifúngica ou o tratamento empírico precoce são recomendados em pacientes de alto risco. Para *Candida*, fluconazol ou equinocandinas representam terapia inicial de escolha. Para aspergilose invasiva, o voriconazol é a droga de escolha[27]. As Figuras 6 a 9 exemplificam diferentes agentes infecciosos que podem acometer pacientes transplantados.

Hipertensão arterial sistêmica

O uso de drogas inibidoras da calcineurina é um fator importante para o surgimento de hipertensão arterial. Devem ser recomendadas modificações no estilo de vida, como perda de peso, restrição de sódio e rotina de exercí-

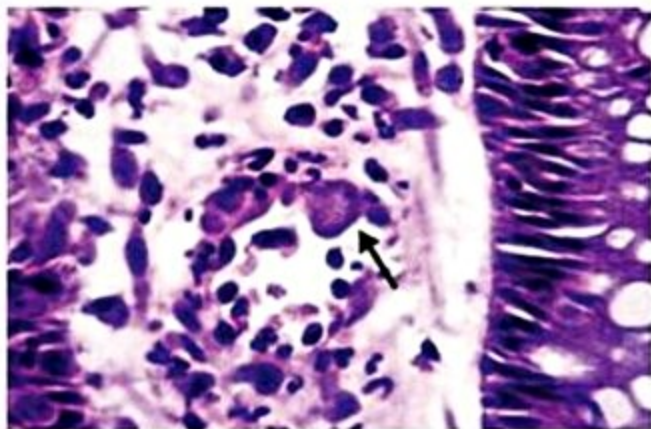



Figura 6. Inclusões virais em células endoteliais da mucosa colônica em paciente infectado com CMV (hematoxilina-eosina 400x).

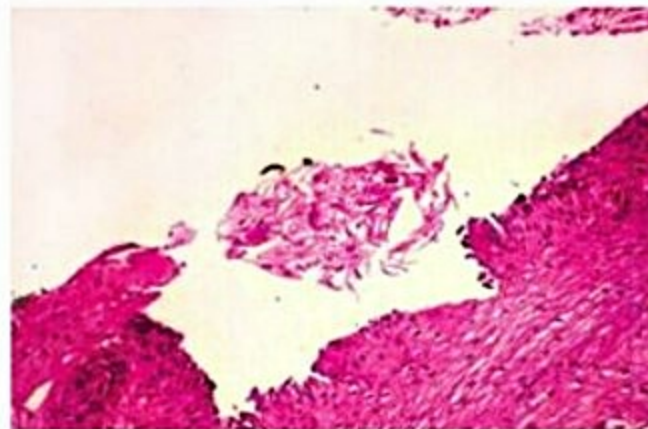



Figura 7. Monilíase esofágica.

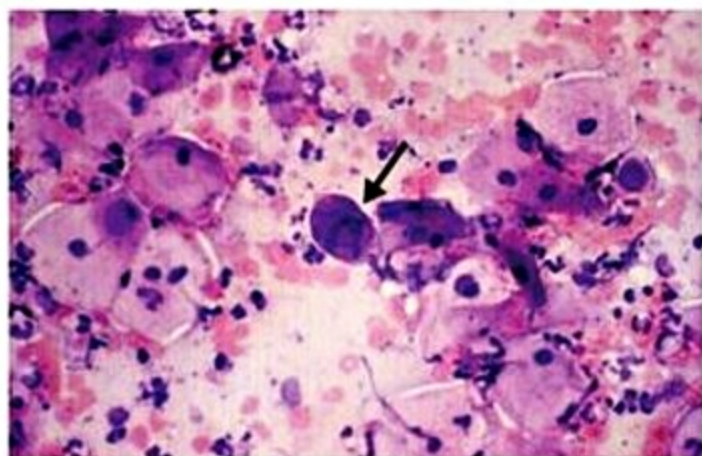



Figura 8. Inclusões virais observadas em esfregaço da mucosa oral de transplantado com infecção herpética (hematoxilina-eosina 200x).

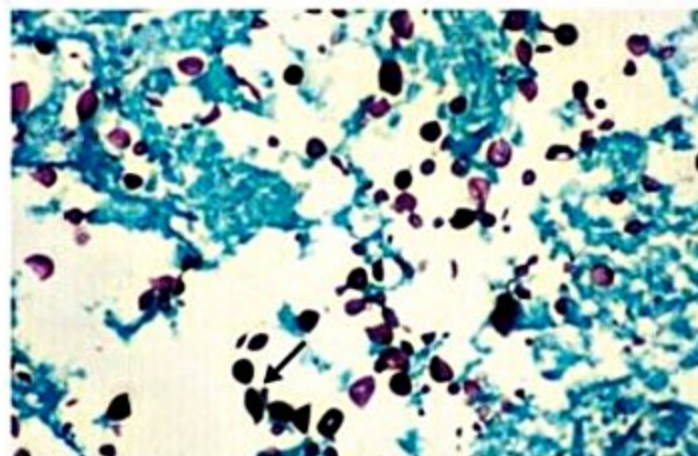



Figura 9. Infecção por *Criptococcus* (lavado broncoalveolar, Grocott 400x).

cios. Os anti-hipertensivos de primeira escolha são os bloqueadores dos canais de cálcio, em particular o anlodipino, pela eficácia e segurança. Entretanto, o uso está associado a efeitos adversos como palpitações e edema de membros inferiores. Os betabloqueadores são opção segura em pacientes que não apresentam contraindicações como bradicardia, bloqueio atrioventricular, asma e arteriopatia de membros. A clonidina apresenta poucas interações medicamentosas e pode diminuir a estimulação simpática induzida pelos inibidores de calcineurina[28,29].

Deterioração da função renal

O tacrolimo e a ciclosporina promovem vasoconstrição da arteríola aferente, alteram o equilíbrio tromboxano/prostaglandina, ativam o tônus simpático intrarrenal e podem induzir microangiopatia trombótica. Esses fatores estão implicados na perda progressiva de função renal após o transplante. Esquemas diferenciados de imunossupressão, com drogas como micofenolato de mofetila, everolimo e/ou sirolimo, têm sido utilizados para reduzir a nefrotoxicidade dos inibidores de calcineurina[30-32].

Diabete melito

Diabete melito ocorre em cerca de 10 a 30% dos receptores no primeiro ano pós-operatório. Nos anos subsequentes, a incidência se reduz à medida que as doses dos imunossupressores são diminuídas. Aproximadamente 5% dos transplantados podem desenvolver diabetes *de novo*. A intolerância à glicose observada nos meses iniciais é atribuída às drogas imunossupressoras, particularmente corticosteroides, ciclosporina e tacrolimo. Os hipoglicemiantes orais, associados ou não à insulina, são eficazes no tratamento[33].

Doença óssea metabólica

Diminuição da densidade mineral óssea é um evento comum em pacientes com cirrose, atribuída a fatores como etiologia colestática, uso de álcool, hipogonadismo e uso de corticosteroides. Após o transplante, a densidade mineral diminui durante os primeiros três meses e volta aos valores pré-operatórios entre 6 e 12 meses, porém, a recuperação completa somente ocorre após um período variável de cerca de dois anos. Podem surgir complicações como fraturas espontâneas e osteonecrose. As drogas imunossupressoras contribuem para a redução da densidade mineral óssea no período pós-transplante. Pacientes com cirrose e osteoporose ou antecedente de fratura vertebral por compressão devem receber profilaxia medicamentosa antes do transplante. Os bifosfonatos têm sido os agentes mais utilizados antes e após o transplante[34,35].

Distúrbios da função sexual

No homem, perda da libido, atrofia testicular, impotência sexual e ginecomastia são manifestações bem conhecidas da cirrose. Após o transplante, comumente essas manifestações desaparecem, porém a impotência frequentemente persiste. Acredita-se que fatores como efeitos colaterais das drogas imunossupressoras e dos anti-hipertensivos, problemas emocionais e disfunção prévia ligada à doença de base sejam os responsáveis. Na mulher, a amenorreia cessa após o transplante e se restabelece o ciclo menstrual, geralmente no primeiro ano pós-operatório. A fertilidade também é recuperada, de modo que se deve instruir as pacientes sexualmente ativas a utilizarem métodos contraceptivos de barreira durante o primeiro ano do transplante, a fim de evitar a gestação durante o período de uso de altas doses de medicações. Os anticoncepcionais orais podem ser utilizados após o primeiro ano, devendo-se monitorar os níveis de vale dos imunossupressores. Embora as frequências de prematuridade, hipertensão e pré-eclâmpsia sejam maiores que em não transplantadas, há vários relatos de gestação levada a termo, sem nenhuma evidência de efeitos mutagênicos ou teratogênicos dos inibidores de calcineurina. É prudente evitar o uso de micofenolato de mofetila e azatioprina na gravidez, principalmente no primeiro trimestre[36].

Distúrbios neurológicos

Entre 10 e 20% dos transplantados apresentam alguma forma de complicação neurológica, como tremores e cefaleia. A maior parte ocorre na primeira semana e se deve aos efeitos colaterais das medicações, particularmente da ciclosporina e do tacrolimo. A encefalopatia pelos inibidores de calcineurina é uma entidade bem conhecida e se caracteriza clinicamente por confusão mental, alterações visuais e convulsões[37].

Distúrbios hematológicos

A citopenia pode ser observada em mais de um terço dos transplantados, e a etiologia é variada. A anemia geralmente é normocítica ou microcítica, porém anemia macrocítica tem sido descrita em pacientes tratados simultaneamente com azatioprina e sulfas. A causa mais frequente de plaquetopenia é infecção viral ativa, sobretudo por citomegalovírus e, mais raramente, por parvovírus.

Obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica

Obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica são problemas comuns após o transplante de órgãos sólidos. Contribuem para a alta prevalência de complicações ateroscleróticas, principalmente após transplantes cardíaco e renal. Metade dos transplantados apresenta dislipidemia, e as drogas imunossupressoras estão implicadas. O tratamento envolve dieta e exercícios físicos como etapa inicial. Agentes como colestiramina, que se ligam aos lipídios na luz intestinal, não devem ser usados pela possibilidade de interferirem na absorção dos imunossupressores. Os agentes de segunda linha, como o ácido nicotínico e o gemfibrozil, não são ideais para transplante pelo risco de toxicidade hepatobiliar. Os inibidores da HMG-CoA-redutase (estatinas) são os agentes mais adequados. Recomenda-se monitorar as enzimas musculares durante o tratamento pelo risco de rabdomiólise[38,39].

Risco aumentado de neoplasias

Os transplantados apresentam, quando comparados a controles pareados por idade, incidência maior de certos tumores, particularmente linfoma e doenças linfoproliferativas, câncer de pele, colorretal e sarcoma de Kaposi[40,41].

Complicações vasculares e biliares

As principais complicações vasculares são trombose, estenose ou aneurisma micótico da artéria hepática, trombose ou estenose das veias porta, hepáticas ou cava inferior. As complicações biliares representam uma importante causa de alteração das enzimas hepáticas e significativa fonte de morbidade e mortalidade após o transplante. A incidência de complicações biliares varia de 6 a 47%. As mais comuns relatadas na literatura são fístula biliar, estenoses biliares e disfunção do esfíncter de Oddi.

Recorrência

Apesar da possibilidade de recorrência de várias doenças hepáticas em pacientes transplantados, muitas vezes de forma mais grave que a observada em indivíduos não transplantados, essa preocupação não deve influenciar a decisão de indicar o transplante. Diversos relatos documentam a recorrência de condições como hepatites virais, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite autoimune e carcinoma hepatocelular no período pós-operatório.

Na hepatite pelo vírus B, o risco de recorrência tem relação estreita com a presença de replicação viral no período pré-transplante, situando-se próximo a 100% naqueles com replicação ativa. A hepatite fibrosante colestática é uma forma grave de recorrência, associada à rápida deterioração da função do enxerto. A combinação de imunoglobulina hiperimune com análogos de nucleosídeos pode prevenir a perda do enxerto e a necessidade de retransplante[42].

Na hepatite pelo vírus C, a recorrência é praticamente universal. A negativação da carga viral do vírus da hepatite C no período pré-transplante é a melhor estratégia para melhorar a sobrevida do receptor em longo prazo.

As taxas de recorrência das doenças hepáticas autoimunes são relativamente elevadas, de 11% na colangite esclerosante primária, 18% na cirrose biliar primária e 22% na hepatite autoimune[43].

Sobrevida

A sobrevida dos pacientes transplantados em bom estado geral varia de 80 a 95% em um ano e de cerca de 60 a 75% em cinco anos. Pacientes transplantados por condições de alto risco, como câncer, hepatite fulminante e hepatite B com replicação viral ativa, apresentam sobrevida menor.

Considerações finais

Hepatite fulminante

Segundo a definição clássica de Trei e Davidson, a HF é caracterizada quando decorrem menos de oito semanas entre o surgimento da encefalopatia e o início dos primeiros sintomas de doença hepática, em um paciente sem hepatopatia previamente conhecida.

O termo hepatite subfulminante refere-se ao desenvolvimento da encefalopatia entre 2 e 12 semanas do início da icterícia.

As hepatites virais e as drogas são as principais etiologias da hepatite fulminante em todo o mundo.

Os achados essenciais para o diagnóstico de hepatite fulminante incluem icterícia, encefalopatia e coagulopatia. Edema cerebral, insuficiência renal, infecção e sepse são complicações frequentes e estão correlacionadas com pior prognóstico.

As variáveis com valor prognóstico são etiologia da doença, idade do paciente, duração da icterícia, concentração de bilirrubina sérica, tempo de protrombina, pH arterial e creatinina sérica. Os níveis do fator V também têm valor prognóstico.

O transplante de fígado é o único tratamento específico para a hepatite fulminante, e os pacientes que preenchem os critérios do King's College ou de Clichy têm prioridade para alocação de fígado.

Transplante hepático

O transplante ortotópico de fígado é uma opção rotineira para o tratamento de diversas doenças hepáticas em muitos países do mundo. O Brasil situa-se em segundo lugar entre as nações com maior número absoluto de transplantes de fígado realizados e em posição mediana em relação ao número de transplantes por milhão de habitantes.

Pacientes que apresentam escore de Child-Pugh maior ou igual a 7, escore MELD maior ou igual a 16, evolução com sangramento varicoso de repetição, ascite refratária, prurido refratário, encefalopatia hepática, colangite aguda recorrente, peritonite bacteriana espontânea, carcinoma hepatocelular ou síndrome hepatorrenal ou hepatopulmonar preenchem os critérios mínimos internacionais de indicação de THO.

O critério de gravidade de estado clínico do paciente, aferido pelo sistema MELD, é utilizado para alocação de fígado de doadores falecidos.

O implante de aloenxerto hepático e o tratamento imunossupressor podem levar a uma série de alterações de natureza imunológica, cardiovascular, metabólica, endócrina, neurológica e hematológica no receptor.

Diversos relatos documentam a recorrência de condições como hepatites virais, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, hepatite autoimune e carcinoma hepatocelular no período pós-operatório.

Referências bibliográficas

1. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. N Engl J Med. 2013;369:2525-34.
2. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD Position paper: the management of acute liver failure: update 2011. Disponível em: www.aasld.org/practiceguidelines/documents/acuteliverfailureUpdate2011.pdf.
3. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. Prog Liver Dis 1970;3:282-98.
4. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant hepatic failure: definition and causes. Sem Liver Dis. 1986;6:97-106.
5. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet. 1993;342:273-5.
6. O'Grady JG. Acute liver failure. Postgrad Med J. 2005;81:148-54.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57:167-85.
8. Myers RP, Shaheen AA, Li B, Dean S, Quan H. Impact of liver disease, alcohol abuse, and unintentional ingestions on the outcomes of acetaminophen overdoses. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6:918-25.
9. Stedmen C. Herbal hepatotoxicity. Semin Liver Dis. 2002;22:195-206.
10. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. J Clin Gastroenterol. 2001;33:191-8.
11. Sass DA, Shakil O. Fulminant hepatic failure. Liver Transplantation. 2005;6:594-605.
12. Rolando N, Harvey F, Brahm J. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. Hepatology. 1990;11:49-53.
13. Rolando N, Harvey F, Brahm J. Fungical infection: a common, unrecognized complication of acute liver failure. J Hepatol. 1991;12:1-9.
14. Shakil AO, Dvorchik I, Fung JJ, Rakela J. Liver transplantation for acute liver failure: outcome analysis. J Viral Hepat. 1997;4(Suppl 1):107-10.
15. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indications of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989;97:439-45.
16. Bismuth S, Gugenheim J, Castaing D, Bernuau J. Rueff B, Benhamou JP. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. Ann Intern Med. 1987;107:337-41.
17. Bittencourt PL, Silva FMQ. Insuficiência hepática grave. In: Bittencourt PL, Zollinger C, Coelho HS, org. Manual de cuidados intensivos em hepatologia. Barueri: Manole; 2014. p.286-95.
18. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology. 2009;137:856-64.
19. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Registro Brasileiro de Transplantes 2013. Ano XIX, número 4.
20. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transpl Surg. 1997;3(6):628-37.
21. Biggins SW, Bambha K. MELD-based liver allocation: who is underserved? Semin Liver Dis. 2006;6:211-20.
22. Bittencourt PL, Farias AQ, Dutra M, Bastos J. Drogas imunossupressoras e esquemas de imunossupressão no transplante de órgãos sólidos. In: Silva P, org. Farmacologia. 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p.537-44.
23. Sethi A, Stravitz RT. Medical management of the liver transplant recipient – a primer for non-transplant doctors. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:229-45.
24. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatology. 1997;25(3):658-63.
25. Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. Hepatology. 2000;31:792-9.
26. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, Clouston A, Charlotte F, Czaja A, Daskal I, et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. Hepatology. 2006;44:489-501.
27. Fagiuoli S, Colli A, Bruno R, Craxì A, Gaeta GB, Grossi P, et al.; 2011 AISF Single Topic Group. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of na AISF consensus conference. J Hepatol. 2014;60:1075-89.
28. Rabkin JM, Corless CL, Rosen HR, Olyaei AJ. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications after liver transplantation. Am J Surg. 2002;183:595-9.
29. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. Liver Transpl. 2000;6:521-30.
30. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. N Engl J Med. 2003;349:931-40.
31. Schlitt HJ, Barkmann A, Boker KH, Schmidt HH, Emmanouilidis N, Rosenau J, et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patients with renal dysfunction: a randomised controlled study. Lancet. 2001;357:587-91.
32. Fairbanks KD, Eustace JA, Fine D, Thuluvath PJ. Renal function improves in liver transplant recipients when switched from a calcineurin inhibitor to sirolimus. Liver Transpl. 2003;9:1079-85.
33. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, et al. International Expert Panel. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meet-

ing, Barcelona, Spain, 19 February 2003. Transplantation. 2003;75(Suppl. 10):SS3-24.
34. Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. American Gastroenterological Association Clinical Practice Commitee AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology. 2003;125:941-66.
35. Crispin JS. Bone disease after liver transplantation. Liver Transpl. 2001;7(Suppl 1):S27-35.
36. Rieley CA. Contraception and pregnancy after liver transplantation. Liver Transpl. 2001;(Suppl 1)7:S74-6.
37. Menegaux F, Keeffe EB, Andrews BT, Egawa H, Monge H, Concepcion W, et al. Neurological complications of liver transplantation in adult versus pediatric patients. Transplantation. 1994;58(4):447-50.
38. Reuben A. Long-term management of liver transplant patient. Diabetes, hyperlipidemia and obesity. Liver Transplant. 2001;(Suppl 1)7:S13-21.
39. Alvares-da-Silva MR, de Oliveira CP, Stefano JT, Barbeiro HV, Barbeiro D, Soriano FG, et al. Pro-atherosclerotic markers and cardiovascular risk factors one year after liver transplantation. World J Gastroenterol. 2014;14(20):8667-73.
40. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: a major cause of late death. Liver Transpl. 2001;7(11 Suppl 1):S109-18.
41. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. J Hepatol. 2001;34:84-91.
42. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, Arulnaden JL, Reynes M, Benhamou JP, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HbsAg-positive patients. Lancet. 1991;337(8745):813-5.
43. Gautam M. Cheryvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. Liver Transpl. 2006;12:1813-2.
44. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996;334(11):693-9.

Diagnóstico por Imagens Endoscópicas

Cláudio Lyoiti Hashimoto
Luana Vilarinho Borges
Vivian Mayumi Ussui
Flair José Carrilho

SUMÁRIO

Introdução

A necessidade de explorar o trato digestivo em busca da etiologia dos sinais e sintomas foi, sem dúvida, a principal motivação para a invenção e o desenvolvimento da endoscopia digestiva. Deve-se a Kussmaul, em 1868, a primeira tentativa de realizar uma endoscopia alta, utilizando um aparelho rígido para avaliação do esôfago. Quanto à avaliação do reto e do cólon, Desormeaxu, em 1853, descreveu um instrumento rígido munido de iluminação própria para exame do reto e cólon sigmoide. Em 1932, Schindler e Wolf criaram o primeiro aparelho semiflexível de endoscopia alta cuja imagem era obtida por meio de um sistema de lentes sobrepostas. Em 1957, a invenção de um novo sistema de fibras ópticas mais flexível para endoscopia alta e, em 1963, para colonoscopia, representou grande avanço tecnológico. A maior confiabilidade, segurança e conforto aos pacientes com esses aparelhos propiciou a difusão desta ferramenta propedêutica de grande utilidade na prática médica (Quadro 1)[1]. A seguir, na década de 1980, surgiu o sistema de videoendoscopia que revolucionou o exame endoscópico, facilitando o ensino, permitindo documentação em videocassete e impressão fotográfica instantânea de imagens dos exames[1].

Atualmente, a aplicação clínica de novos aparelhos e técnicas possibilitou a avaliação de praticamente toda a extensão do aparelho digestivo. Assim, os exames de endoscopia digestiva têm ganhado cada vez mais importância na prática clínica diária, não só por avaliar o aspecto macroscópico das lesões do trato gastrintestinal alto e baixo, mas também por permitir a coleta de material para exame histopatológico, fundamental na confirmação diagnóstica, avaliação e seguimento dessas lesões.

A evolução de novas tecnologias de imagem vem contribuindo para a detecção de lesões neoplásicas malignas em estadiamento precoce, inicialmente limitado às lesões malignas visíveis em estadiamento avançado. A tecnologia de magnificação de imagens e os aparelhos confocal impulsionam a imagem endoscópica para um nível próximo à precisão do diagnóstico histopatológico. A cromoendoscopia eletrônica por meio dos sistemas de *narrowband imaging*® (NBI – Oympus Optical), *Flexible Spetral Imaging Color Enhancemet*® (FICE – Fujinon) e *iScan*® (Pentax) destacam comprimento de onda na ordem de 450 a 540 nm, essencialmente as luzes azul e verde, capazes de evidenciar o padrão mucoso e detalhar a microvasculatura dos capilares intraepiteliais (Figura 1).

Desde a introdução e a popularização dos exames de endoscopia e colonoscopia, a próxima fronteira foi a visualização direta do intestino delgado, que, em virtude de suas peculiaridades anatômicas, permanecia inacessível pelos métodos existentes. Na década de 1980, Iddan e Scapa idealizaram um aparato miniaturizado de transmissão de imagens, cujo primeiro protótipo foi apresentado em 1994 por Paul Swain, introduzindo a cápsula endoscópica na medicina. Após aprimoramento, em 2003, o sistema recebeu certificação do Food and Drug Administra-

Quadro 1. Exames endoscópicos, equipamentos e áreas de aplicação

Exame	Equipamentos	Órgãos examinados
Endoscopia digestiva alta	Fibro e videoendoscópios Videoendoscópios com magnificação de imagens Videoendoscópios ultrafinos Videoendoscópios com imagem de banda estreita (NBI)	Esôfago, estômago e duodeno proximal
Colonoscopia	Fibro e videocolonoscópios Videocolonoscópios com magnificação de imagens Videocolonoscópios com imagem de banda estreita (NBI)	Íleo terminal, cólons e reto
Retossigmoidoscopia	Retossigmoidoscópio rígido ou flexível	Cólon sigmoide e reto
Enteroscopia	Fibro e videoenteroscópio (*push*-enteroscopia) Sonda enteroscópica Enteroscopia de um balão Enteroscópio de duplo-balão	Intestino delgado
Cápsula endoscópica	Cápsula endoscópica	Intestino delgado
Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada	Fibro e videoendoscópios de visão lateral	Vias biliares e pancreáticas
Ultrassonografia endoscópica	Videoendoscópios com transdutores radiais e setoriais Sondas	Esôfago, estômago, duodeno, pâncreas, fígado, vesícula biliar, colédoco, cólon e reto
Laparoscopia	Videolaparoscópios	Peritônio, fígado, vesícula, estômago, intestino delgado, cólon, ovários, trompas de Falópio

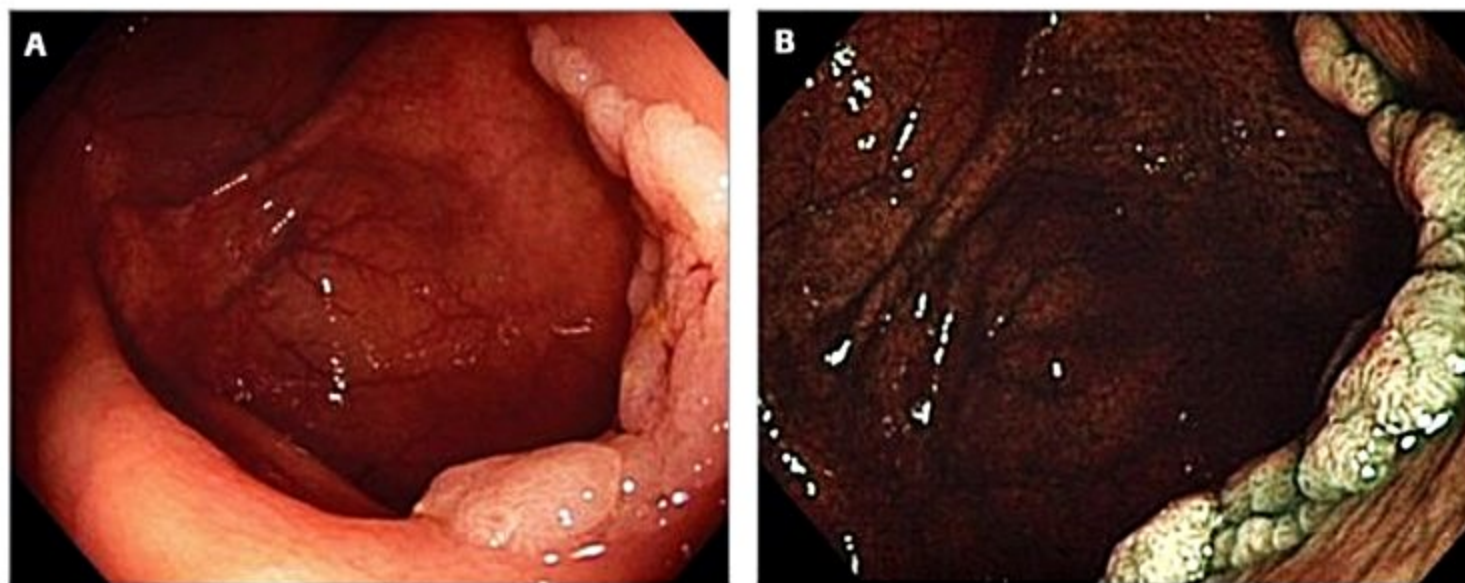



Figura 1. A: Lesão de crescimento lateral em ângulo hepático do cólon. B: A mesma lesão após cromoendoscopia por NBI, com realce da superfície mucosa e da microvasculatura.

tion dos Estados Unidos para uso em seres humanos na investigação de enfermidades do intestino delgado[2]. Outra importante contribuição foi o endoscópio projetado por Yamamoto et al., em 2001, introduzindo na prática médica a enteroscopia assistida por balão (*double balloon enteroscopy* – Fujinon) (Quadro 1)[3].

A laparoscopia ou peritonioscopia consiste no exame direto dos órgãos intra-abdominais, por meio de um sistema óptico introduzido através da parede anterior do abdome. O termo laparoscopia foi criado em 1910, em Estocolmo, Suécia, por Hans Christian Jacobaeus, pioneiro na publicação das primeiras experiências em humanos realizando a visualização tanto da cavidade torácica como da abdominal (*laparothoracoskopie*). Após essa comunicação, a técnica passou a ser difundida e praticada em diversos países (Quadro 1)[4,5]. Na década de 1980, o advento da videocâmera computadorizada permitiu o compartilhamento das imagens com a equipe médica, surgindo a cirurgia videolaparoscópica propriamente dita.

No Brasil, a laparoscopia vem sendo utilizada desde a década de 1940 como um procedimento principalmente diagnóstico nas áreas de Gastroenterologia Clínica (particularmente em Hepatologia) e de Ginecologia. Com a divulgação da laparoscopia cirúrgica, na década de 1990, o método se difundiu de maneira exponencial e definitiva. O adestramento dos profissionais, em paralelo com a

evolução tecnológica dos instrumentos, possibilitou que procedimentos realizados por via aberta (laparotomia convencional), fossem executados por meio da abordagem laparoscópica, por exemplo, colecistectomias, apendicectomias, linfadenectomias, histerectomias, nefrectomias, hernioplastias (de parede abdominal e do hiato esofágico), esplenectomias, ressecções gástricas, vagotomias, enterectomias e colectomias[4,5].

De igual importância à avaliação diagnóstica, tem-se desenvolvido o potencial terapêutico das modalidades endoscópicas nos últimos anos. Esse progresso visa aplicar tratamentos curativos através de procedimentos minimamente invasivos em comparação à cirurgia convencional, assim como tratamentos paliativos de neoplasias malignas avançadas ou em pacientes sem condições cirúrgicas. Por isso, este capítulo tem o objetivo de levar ao conhecimento dos clínicos os princípios básicos desses exames.

Avaliação inicial

A abordagem do paciente a ser submetido ao exame endoscópico inicia-se pela anamnese, avaliando a indicação do procedimento, antecedentes clínicos, cirúrgicos, medicações em uso e alergias (medicamentosas, alimentares, respiratórias).

Todos os pacientes devem ter seus sinais vitais avaliados (frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e saturação de oxigênio). Em caso de necessidade de assistência anestésica é imprescindível a avaliação pré-anestésica completa para determinação do risco cirúrgico[6,7]. A verificação dos parâmetros de coagulação não é rotineiramente necessária antes da maioria dos procedimentos endoscópicos para diagnóstico, entretanto, deverá ser considerada se existir história de diátese hemorrágica, hepatopatia crônica ou doença hematológica que comprometa a coagulação ou uso corrente de anticoagulantes[8]. Determinadas condições clínicas e procedimentos endoscópicos exigem antibioticoprofilaxia, sendo de fundamental importância o reconhecimento dessas situações pelos médicos generalistas e endoscopistas. O Quadro 2 resume as orientações da Sociedade Americana de Gastroenterologia de 2008 referentes à antibioticoprofilaxia em endoscopia digestiva[9].

O passo seguinte é a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido, que deve informar como o procedimento é realizado, potenciais riscos e benefícios e métodos alternativos. O médico endoscopista deve estar preparado para esclarecer as dúvidas que eventualmente ocorram antes do exame[10].

Sedação

Para a maioria dos exames de endoscopia digestiva alta, colonoscopia, retossigmoidoscopia e ecoendoscopia discutidos neste capítulo, habitualmente a preparação utilizada é a sedação consciente. Os exames mais complexos e de maior duração como a enteroscopia assistida por balão (único ou duplo-balão) e a colangiopancreatografia endoscópica retrógada podem necessitar de sedação profunda. Sob sedação consciente, o paciente é capaz de responder aos estímulos táteis e verbais e manter estáveis suas funções cardiopulmonares e, tem boa tolerância ao exame. Caso o paciente não queira ou não possa receber sedação endovenosa, a realização do exame sem uso de sedativos deve ser analisada caso a caso[6,7].

Durante todo o exame é necessário que os pacientes sejam monitorados por oxímetro de pulso, equipamento que informa sua condição cardiorrespiratória. É importante lembrar que pacientes com comprometimento clínico (cardiovascular, pulmonar, renal, hepático, metabólico, neurológico e obeso mórbido) e idosos têm risco aumentado para sedação, merecendo especial atenção e, em alguns casos, monitorização mais completa ou presença de um médico anestesiologista[6,7].

Quadro 2. Antibioticoprofilaxia para procedimentos endoscópicos

Condição do paciente	Procedimento	Antibioticoprofilaxia
Todas as condições cardíacas	Todos os procedimentos	Não indicada
Obstrução do ducto biliar na ausência de colangite	CPRE com drenagem completa	Não recomendada
Obstrução do ducto biliar na ausência de colangite	CPRE com drenagem incompleta	Recomendada
Lesão cística do pâncreas com comunicação com ducto pancreático	CPRE	Recomendada
Lesão cística do pâncreas estéril	Drenagem transmural	Recomendada
Lesão sólida TGI superior	Punção ecoguiada	Não recomendada
Lesão sólida TGI inferior	Punção ecoguiada	Não há dados
Lesões císticas ao longo do TGI	Punção ecoguiada	Recomendada
Todos os pacientes	Gastrostomia endoscópica	Recomendada
Sangramento agudo do TGI em cirróticos	Todos os procedimentos	Recomendada
Enxerto vascular sintético e outros dispositivos cardiovasculares não valvulares	Todos os procedimentos	Não recomendada
Prótese articular	Todos os procedimentos	Não recomendada

CPRE: colangiopancreatografia endoscópica retrógrada; TGI: trato gastrintestinal.

A escolha do sedativo é operador-dependente, mas, geralmente consiste na administração endovenosa de um medicamento benzodiazepínico e um opioide, em doses fracionadas, a fim de se obter nível de sedação suficiente para não causar desconforto ao paciente, sem riscos aumentados relacionados ao exame[1,6].

O propofol, agente hipnótico de curta ação, tem sido frequentemente utilizado para sedação de procedimentos endoscópicos nos últimos 15 anos. Vários estudos comprovaram a segurança desse medicamento, seja em monoterapia ou em associação com sedativos convencionais [7]. Em caso de complicações relacionadas à sedação, a equipe de endoscopia deve estar treinada para reanimação cardiopulmonar e os equipamentos apropriados devem estar prontamente disponíveis[1].

Após o término do procedimento endoscópico, os pacientes permanecem em observação até a recuperação do nível de consciência, estabilização dos sinais vitais e, preferencialmente, até que não sintam dor, náusea ou vômitos, e que recuperem a capacidade de deambular. A alta hospitalar está condicionada à presença de um acompanhante adulto e responsável. Habitualmente, o paciente recebe orientação sobre sinais e sintomas de efeitos adversos, complicações e restrições, como não dirigir nenhum tipo de veículo; não realizar atividades que necessitem de atenção, trabalhos pesados ou manuseio de equipamentos perigosos; e evitar decisões que necessitem de plena capacidade cognitiva e memória até 12 horas após o exame[1].

Endoscopia digestiva alta

Este exame, denominado também esofagogastroduodenoscopia, consiste na introdução de um aparelho de gastroscopia através da cavidade oral, que progride através da faringe, ultrapassa o esfíncter superior do esôfago permitindo a visualização completa de esôfago, estômago e parte do duodeno, até atingir a segunda porção duodenal[1].

Os aparelhos mais utilizados apresentam diâmetro de 9 a 12 mm, entretanto, aparelhos de menor calibre, entre 5,2 e 6 mm, denominados endoscópios ultrafinos, possibilitam que a introdução seja realizada tanto pela cavidade oral como por via nasal, com menor desconforto que em comparação aos aparelhos convencionais, permitindo exame sem sedação endovenosa.

Indicações e contraindicações para a realização do exame de endoscopia digestiva alta estão listadas nos Quadros 3 e 4[1,11-13].

O preparo para endoscopia digestiva é simples, necessitando de jejum para alimentos sólidos de no mínimo seis horas e líquidos claros por pelo menos quatro horas. É permitida a ingestão de pequena quantidade de água para tomada de medicações cardiológicas e anticonvulsivantes[14]. Antes do exame, o paciente recebe simeticona (ação antiespumante) e anestesia tópica na orofaringe com lidocaína ou benzocaína *spray*. A seguir, ele é posicionado em decúbito lateral esquerdo e procede-se à sedação endovenosa.

Quadro 3. Indicações do exame de endoscopia digestiva alta[1,11-13]
Sintomas em abdome superior que persistem a despeito de teste terapêutico
Sintomas em abdome superior associados a sinais de alarme (disfagia, odinofagia, anemia, perda ponderal) em pacientes com mais de 45 anos
Disfagia ou odinofagia
Sintomas da doença do refluxo gastroesofágico que persistem ou recorrem a despeito de tratamento adequado
Vômitos persistentes
Outras doenças em que a presença de enfermidade no trato gastrintestinal superior possa alterar sua conduta (pacientes em lista de transplante de órgãos, programação de uso prolongado de anticoagulantes ou anti-inflamatórios não hormonais, câncer de cabeça e pescoço)
Polipose adenomatosa familiar
Confirmação e análise histológica de lesões demonstradas por outros exames de imagem
Suspeita de lesão neoplásica
Úlceras gástrica ou esofágica
Estenose ou obstrução de trato gastrintestinal superior
Sangramento do trato gastrintestinal (pacientes com exteriorização de sangramento ativo ou recente e com anemia crônica de origem presumida do trato gastrintestinal)
Coleta de amostra de fluido ou tecido
Pacientes com suspeita de hipertensão portal
Após ingestão de cáustico
Tratamento de lesões hemorrágicas
Escleroterapia ou ligadura elástica de varizes de esôfago
Remoção de corpos estranhos
Remoção de lesões polipoides
Posicionamento de sondas de nutrição
Dilatação de estenoses
Abordagem da acalasia

Quadro 4. Contraindicações do exame de endoscopia digestiva alta[1,11-13]
Os riscos para saúde ou vida do paciente superam os benefícios do procedimento
Não cooperação do paciente
Perfuração de víscera suspeita ou confirmada

Realização do exame

Durante o exame, o endoscopista deve estar atento à distensibilidade dos órgãos, aspecto da mucosa, vascularização da camada submucosa, abaulamentos, retrações, lesões elevadas ou deprimidas e outras alterações, descrevendo com precisão sua localização em relação às referências da anatomia endoscópica (Figura 2).

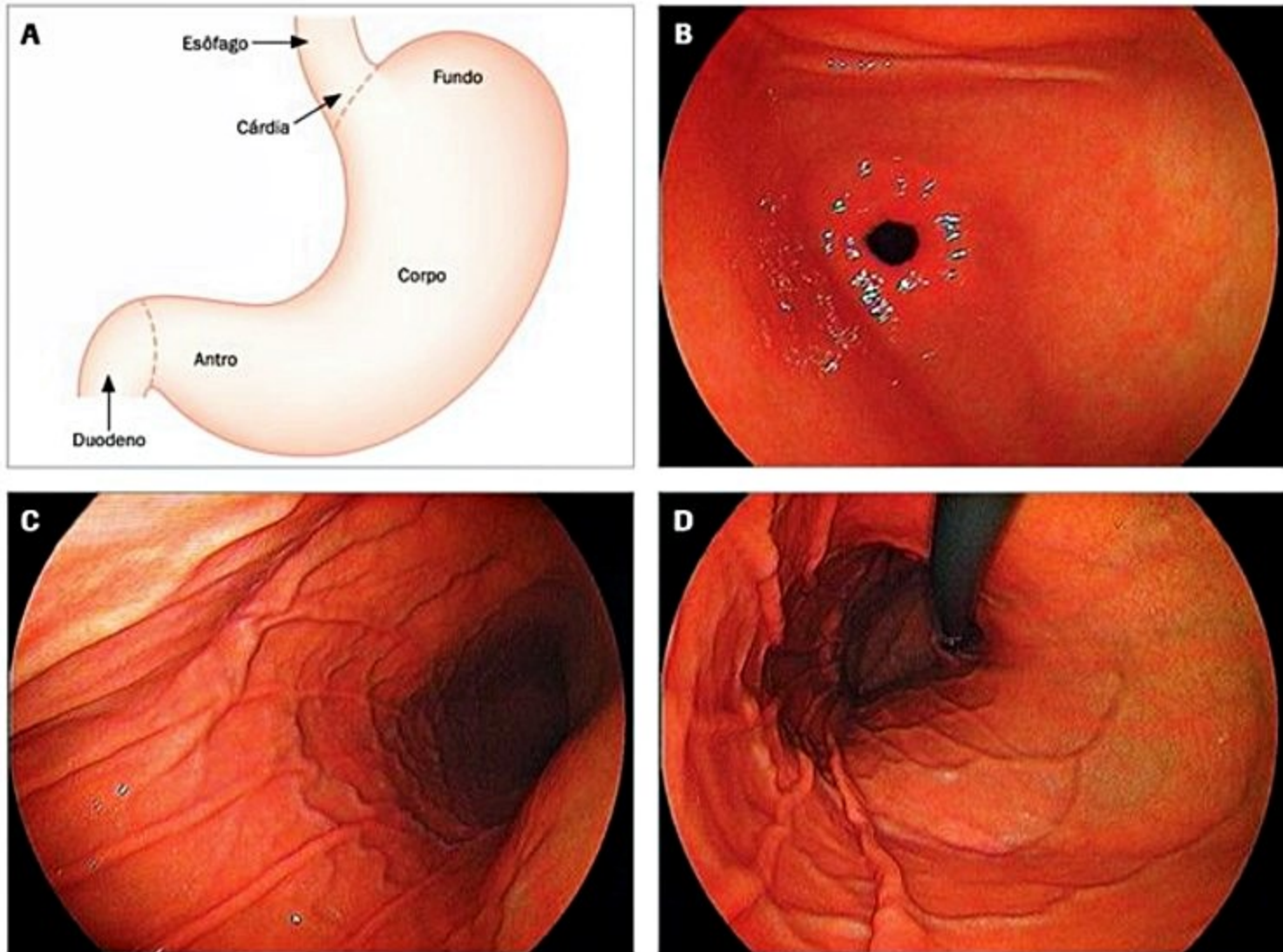



Figura 2. A: Desenho esquemático do esôfago, estômago e duodeno. B: Fotografia do antro gástrico normal. C: Fotografia de fundo e corpo gástrico proximal. D: Fotografia do corpo gástrico distal e médio.

A coleta de material é o principal diferencial do exame endoscópico em relação a outros exames que investigam o aparelho digestivo. As biópsias devem ser realizadas com os propósitos listados no Quadro 5[1,11,12].

Além das situações anteriormente descritas, está indicada a realização de biópsia para pesquisa e controle de tratamento do *Helicobacter pylori* nas situações do Quadro 6[15] (Figura 4).

Quadro 5. Indicações para coleta de biópsias no exame de endoscopia digestiva alta[1,11,12]
Definir a etiologia de alterações endoscópicas do esôfago, estômago e duodeno que necessitem de esclarecimento: • Alteração de cor ou textura da mucosa • Pólipos ou qualquer lesão elevada • Lesões deprimidas • Lesões estenosantes • Anemia perniciosa (biopsiar o corpo gástrico) • Diarreia crônica (biopsiar a segunda porção duodenal)
Acompanhamento de patologias já diagnosticadas • Esôfago de Barrett (Figura 3) • Úlcera gástrica • Pós-polipectomia de pólipo adenomatoso • Pós-operatório de atresia de esôfago

Quadro 6. Indicações para pesquisa e tratamento do *Helicobacter pylori*[15]
1. Dispepsia funcional
2. Úlcera gastroduodenal ativa ou cicatrizada
3. Linfoma tipo MALT
4. Pós-tratamento de câncer gástrico precoce ou avançado
5. Lesões precursoras de adenocarcinoma: gastrite crônica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal
6. Parentes de primeiro grau de portadores de câncer gástrico
7. Pacientes que utilizarão cronicamente anti-inflamatório não hormonal ou ácido acetilsalicílico
8. Púrpura trombocitopênica idiopática
9. Mulheres adultas e crianças com anemia por deficiência de ferro, de etiologia indeterminada

Colonoscopia

Consiste no exame endoscópico de cólons e reto, permitindo avaliação da porção terminal do íleo. O Quadro 7 resume as indicações do exame colonoscópico e os intervalos apropriados nas enfermidades em que é manda-

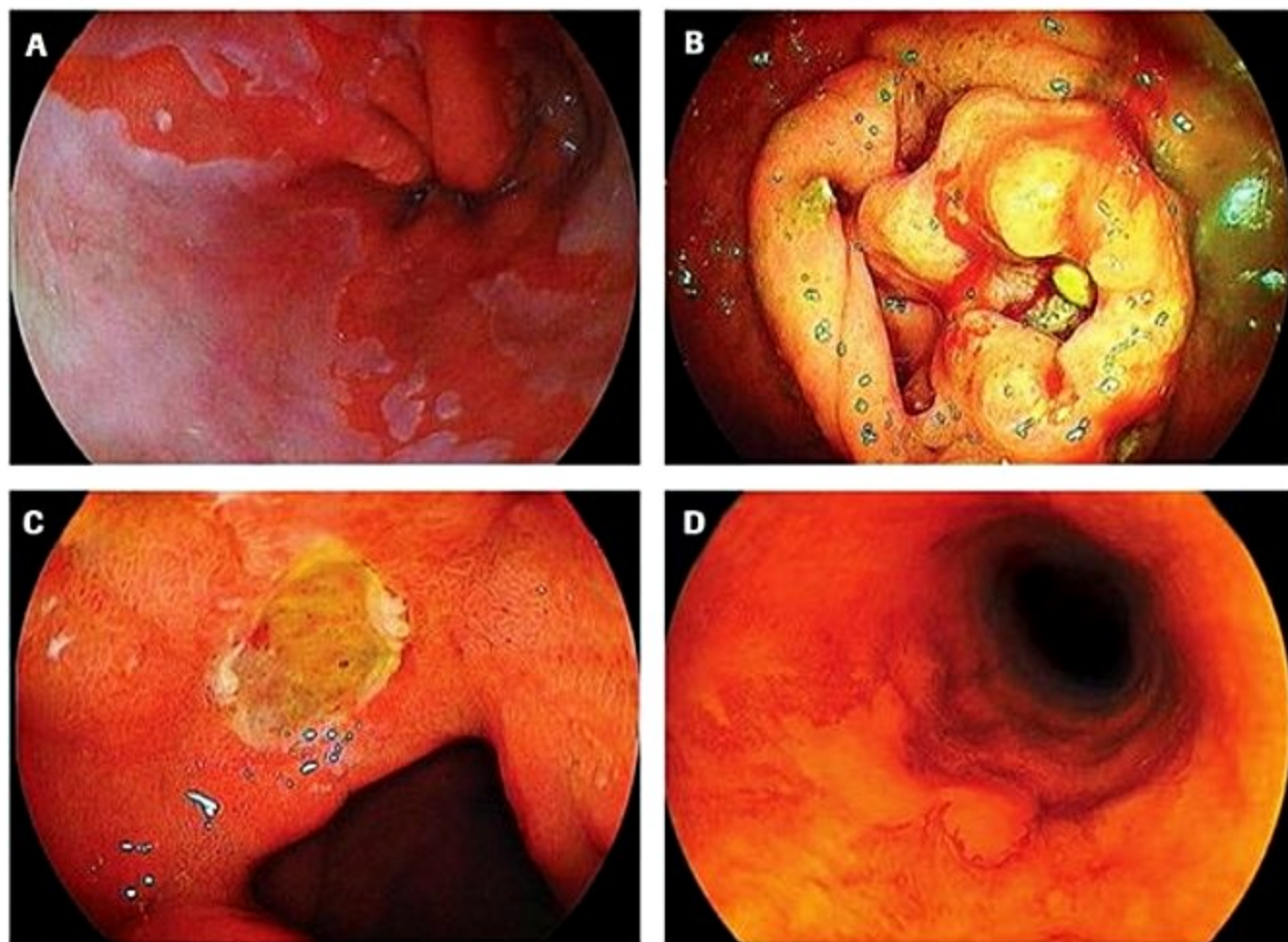



Figura 3. A: Esôfago de Barrett. Projeções digitiformes de mucosa colunar em esôfago distal. B: Câncer gástrico Borrmann III, úlcero-infiltrativo e estenosante de região pré-pilórica. C: Úlcera duodenal ativa, fase A1 de Sakita. D: Neoplasia precoce de terço médio do esôfago. Lesão plana tipo 0-IIb, hipocorada ao exame de cromoscopia com solução de lugol.

Quadro 7. Indicações do exame de colonoscopia e intervalo de acompanhamento[16,17]

1.	Avaliação de alterações encontradas no exame de enema opaco ou outros exames radiológicos
2.	Avaliação de sangramento inexplicado do trato gastrintestinal: ■ Hematoquezia ■ Melena (após exclusão de origem do trato gastrintestinal alto) ■ Sangue oculto nas fezes
3.	Anemia ferropriva de origem inexplicada
4.	Alteração do hábito intestinal inexplicada
5.	Dor abdominal inexplicada
6.	Diarreia inexplicada
7.	*Screening* e acompanhamento de neoplasia de cólon: ■ *Screening* de paciente assintomático a cada dez anos a partir dos 50 anos de idade ■ Avaliação do cólon para pesquisa de lesões sincrônicas em casos de tumores ou pólipos tratáveis ■ Após ressecção de lesões neoplásicas a cada três a cinco anos para detecção de lesões metacrônicas ■ Paciente com história familiar significante: – câncer colorretal esporádico antes dos 60 anos: colonoscopia a cada cinco anos começando aos 40 anos ou dez anos mais jovem do diagnóstico do primeiro caso, ou a cada três anos se for encontrado pólipo adenomatoso – câncer colorretal esoporádico após os 60 anos: colonoscopia a cada dez anos a partir dos 40 anos
	(continua)

Quadro 7. Indicações do exame de colonoscopia e intervalo de acompanhamento[16,17] *(Continuação)*

	– pacientes com pancolite ulcerativa ou de Crohn a partir de oito anos do diagnóstico ou com colite segmentar a partir de quinze anos do diagnóstico: colonoscopia a cada um a dois anos com biópsias sistematizadas – câncer de ovário ou endométrio diagnosticado antes dos 50 anos
8.	Avaliação de doença inflamatória intestinal caso o diagnóstico mais preciso por determinação de extensão da atividade da doença interfira no manejo
9.	Identificação intraoperatória de lesões que não são aparentes à cirurgia
10.	Hemorragia digestiva baixa
11.	Remoção de corpo estranho
12.	Após remoção de pólipo – acompanhamento: ■ 1 a 2 adenomas tubulares < 1 cm: cinco a dez anos ■ 3 a 10 adenomas, adenoma com componente viloso, ≥ 1 cm ou alto grau de displasia: três anos ■ > 10 adenomas: < três anos ■ adenoma séssil ≥ 2 cm, removido por *piece meal*: dois a seis meses
13.	Descompressão de megacólon não tóxico, volvo de sigmoide e doença de Ogilvie
14.	Dilatação de estenoses
15.	Tratamento paliativo de estenoses ou neoplasias sangrantes
16.	Marcação do local de neoplasia

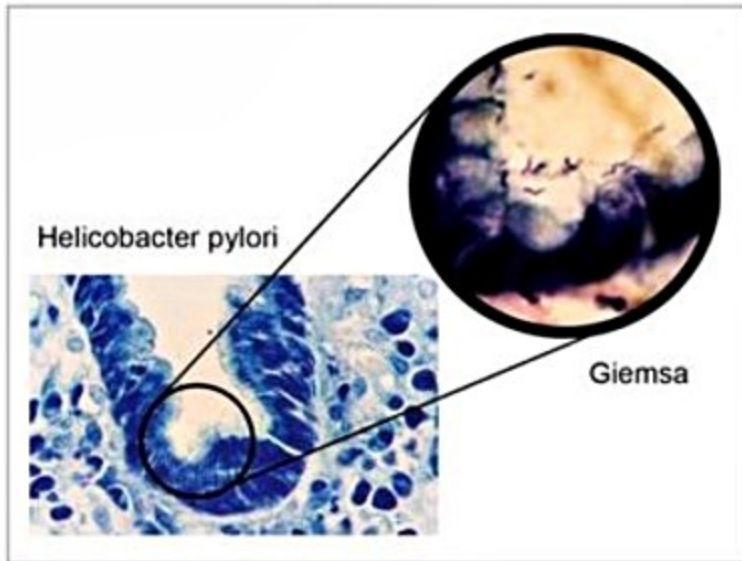



Figura 4. Foto microscópica do *H. pylori* em lâmina corada pelo Giemsa em 40 e 100 aumentos.

Quadro 8. Contraindicações do exame de colonoscopia[14,15]

Absolutas
Perfuração intestinal
Peritonite
Diverticulite
Obstrução intestinal
Megacólon tóxico
Não consentimento
Relativas
Doença cardiorrespiratória
Embolia pulmonar
Coagulopatias
Suboclusão intestinal
Cirurgia colônica recente
Doença inflamatória orificial
Aneurisma abdominal
Gravidez
Instabilidade hemodinâmica

tório o acompanhamento[16,17]. O Quadro 8 lista as contraindicações à realização do exame.

O preparo intestinal é um dos determinantes no sucesso do exame colonoscópico. O preparo inadequado do cólon prolonga o tempo de introdução e de retirada do aparelho e dificulta a detecção de pólipos, além de poder danificar o aparelho[18,19]. O preparo inadequado acontece mais frequentemente em indivíduos idosos e acamados, ocorrendo em até 20% dos casos[18-20].

Existem várias metodologias de preparo intestinal, entretanto as soluções mais utilizadas são polietilenoglicol, fosfosoda e manitol, cada uma com vantagens e desvantagens (Quadro 9)[18,19]. No Centro de Diagnóstico em Gastroenterologia do HCFMUSP, o preparo padrão é: na véspera do exame, dieta sem resíduos associada a laxante irritativo (bisacodil); e no dia do exame, jejum alimentar e ingestão de laxante osmótico (manitol 20%). Esse tipo de preparo tem demonstrado boa aceitação e excelente qualidade para o exame.

Realização do exame

O paciente é posicionado em decúbito lateral esquerdo e recebe a sedação endovenosa. A seguir, efetua-se inspeção da região perianal e toque retal. O aparelho é introduzido pelo reto e progride por meio de manobras adequadas até o íleo terminal. A taxa de sucesso de intubação cecal é de cerca de 90%, considerando todos os casos, e 95% quando a indicação é *screening* de câncer colorretal em adultos jovens[21,22] (Figura 5). O exame detalhado da mucosa é realizado durante a retirada do aparelho e maior sensibilidade é alcançada quando a retirada é lenta (tempo médio de seis minutos), com avaliação cuidadosa das regiões próximas a pregas e flexuras, com distensão adequada e limpeza de secreções e debris[21,22].

Estudos avaliando grande número de pacientes demonstraram que, na avaliação de pacientes assintomáticos, o diagnóstico de pólipos adenomatosos atinge 25 a 40%, principalmente em faixa etária acima da quinta década. A taxa de neoplasia colorretal não diagnosticada durante o exame varia em torno de 5%[23].

É importante lembrar a importância da realização de biópsias seriadas dos cólons e reto nos casos de diarreia crônica sem etiologia definida e sem alterações evidentes ao exame de colonoscopia. Nesses casos, a pesquisa de alterações histológicas pode contribuir para o diagnóstico de, por exemplo, colite colagenosa, colite linfocítica e gastroenterocolite eosinofílica[24].

Retossigmoidoscopia

O exame de retossigmoidoscopia é o método endoscópico que avalia reto e cólon sigmoide, podendo atingir até a porção distal do cólon descendente (Figura 6). Existem dois tipos de equipamentos: o retossigmoidoscópio rígido e o flexível[25]. O aparelho rígido é constituído por um tubo cilíndrico de material plástico (descartável) ou metálico (permanente), com 30 cm de comprimento, 25

Quadro 9. Soluções utilizadas no preparo de exame de colonoscopia[18,19]

	Manitol	Polietilenoglicol	Fosfosoda
Vantagens	Eficaz Baixo custo e disponível	Eficaz Rápido Seguro	Eficaz Menor volume Melhor palatabilidade
Desvantagens	Alto volume Sabor adocicado Distúrbios hidreletrolíticos	Alto volume Impalatabilidade Custo	Distúrbios hidreletrolíticos Distúrbios hemodinâmicos graves

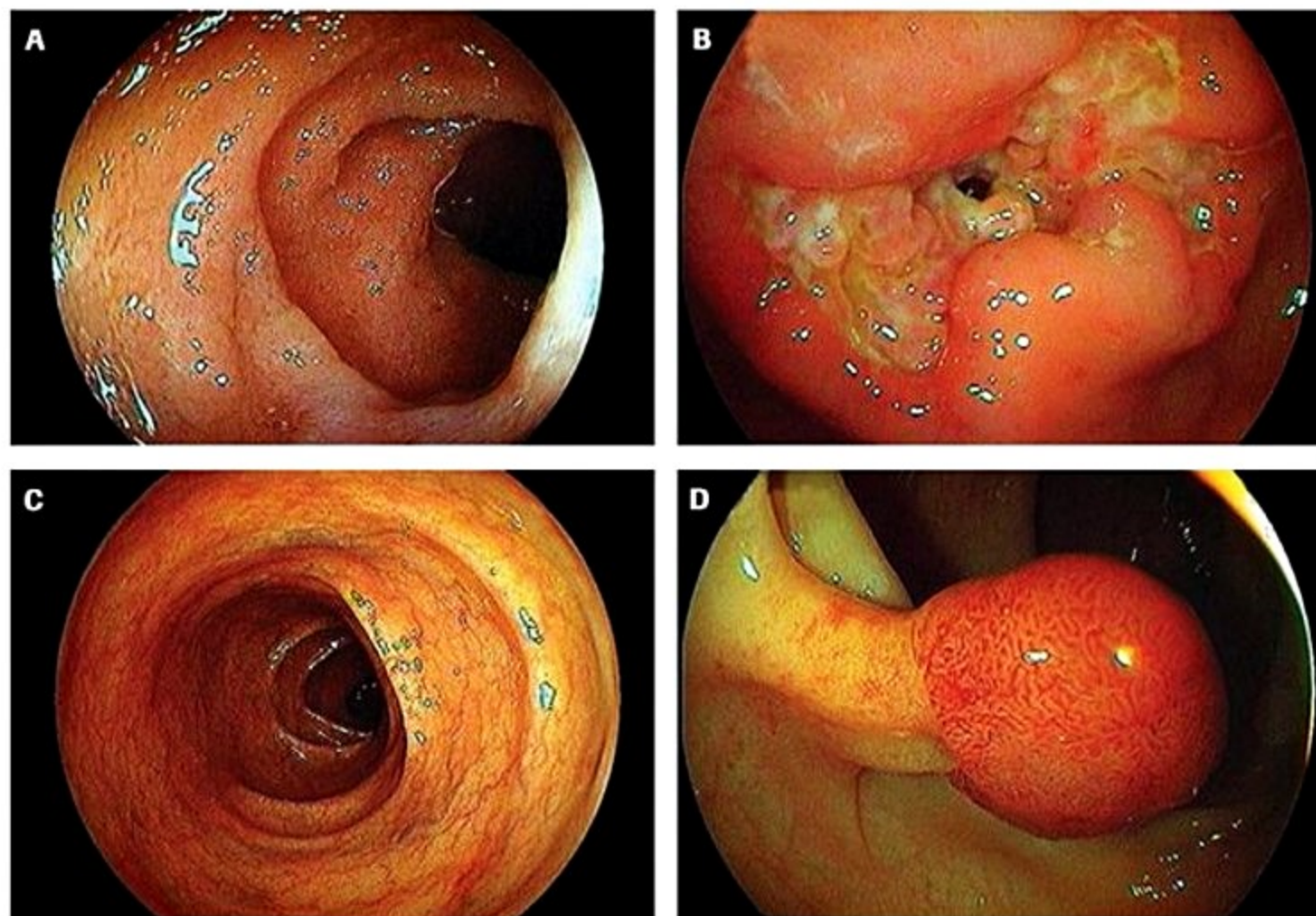



Figura 5. A: Íleo terminal normal. B: Íleo terminal com úlcera ativa e subestenose da doença de Crohn. C: Cólon normal. D: Pólipo pediculado do cólon.

a 30 mm de diâmetro e um mandril oclusor com ponta arredondada[25]. O retossigmoidoscópio flexível tem comprimento entre 30 e 70 cm, diâmetro entre 12 e 14 mm, é dotado de fibras de iluminação, canais de aspiração de líquidos e insuflação de ar e água, além de fibras de imagem e controles de angulação da extremidade do aparelho, que facilitam seu manuseio[25]. Em nosso meio, o elevado custo e a inaplicabilidade do aparelho para outros fins faz com que se utilizem aparelhos de colonoscopia para realização do exame de retossigmoidoscopia flexível. As principais indicações do exame estão listadas no Quadro 10.

As aplicações da retossigmoidoscopia rígida e flexível são semelhantes, no entanto, a flexível apresenta maior sensibilidade para detecção de pólipos sésseis e planos de pequeno diâmetro. Por outro lado, a retossigmoidoscopia rígida permite coletar maiores fragmentos de tecido por biópsia. Atualmente, a retossigmoidoscopia tem cedido lugar à colonoscopia, pela maior oferta e possibilidade de exame completo dos cólons e reto. As contraindicações absolutas à realização do exame são basicamente as mesmas da colonoscopia.

Quadro 10. Indicações do exame de retossigmoidoscopia[25]
Rastreamento de câncer colorretal
Avaliação inicial de hematoquezia ou sintomas anorretais quando não há indicação de colonoscopia ou esta não é disponível
Avaliação pré-operatória das cirurgias anorretoperineais
Estadiamento da endometriose do septo retovaginal
Acompanhamento de pacientes com câncer de reto submetidos a tratamento

Realização do exame

A retossigmoidoscopia rígida pode ser feita sem preparo intestinal, principalmente se realizada após a evacuação. Para a retossigmoidoscopia flexível, realiza-se lavagem retal com dois enemas evacuatórios uma hora antes do exame.

A posição do paciente para a realização do exame é, habitualmente, o decúbito lateral esquerdo, podendo-se optar pela posição genupeitoral para a retossigmoidoscopia rígida.

O exame rígido é mais desconfortável para os pacientes, porém tem as vantagens de poder ser realizado em consultórios médicos, sem sedação e com baixo custo. Para a retossigmoidoscopia flexível, costuma-se utilizar sedação endovenosa em baixas doses, mas alguns pacientes podem tolerar o exame sem sedação. Além do menor desconforto, tem a vantagem de examinar um segmento mais extenso do cólon em comparação à retossigmoidoscopia rígida[25].

Figura 6. A: Fissura anal. B: Hemorroida externa. C: Câncer retal. D: Pólipo retal.

Enteroscopia

O exame endoscópico sob visão direta do intestino delgado vem apresentando evolução dos equipamentos, embora ainda mantenha muitas limitações. As principais indicações do exame de enteroscopia estão expressas no Quadro 11[26].

Quadro 11. Indicações do exame de enteroscopia[26]
Avaliação de sangramento obscuro do TGI
Avaliação e tatuagem de lesões com suspeitas de malignidade
Avaliação de achados anormais nos exames de imagem
Avaliação de possível lesão provocada por AINH
Avaliação de doença de Crohn suspeita ou estabelecida
Avaliação de doença celíaca refratária
Detecção de pólipos em pacientes com síndromes de poliposes
Acesso gástrico e duodenal em pacientes submetidos a *bypass* gástrico em Y Roux
Aplicações terapêuticas: tratamento de angioectasias ou outras lesões sangrantes, polipectomia e mucosectomia, dilatação de estenose, aplicação de *stents*, retirada de corpo estranho, confecção de jejunostomia
TGI: trato gastrintestinal; AINH: anti-inflamatórios não hormonais.

Atualmente, estão disponíveis as seguintes técnicas de avaliação endoscópica do intestino delgado[26-30] (Figura 7):

- *Push*-enteroscopia: utiliza-se um aparelho de endoscopia longo, medindo de 200 a 250 cm de comprimento, cuja progressão depende da ação do operador. Avalia, principalmente, o duodeno distal e o jejuno proximal até cerca de 70 cm pós-piloro. Realizado com paciente sob sedação consciente em regime ambulatorial. A metodologia é útil para determinar a origem de sangramento do intestino delgado até 40 a 60 cm além do ligamento de Treitz[27,28]. Pode-se utilizar um tubo semiflexível (*overtube*) que permite maior progressão do aparelho, entretanto seu uso dificulta a manipulação do endoscópio, podendo aumentar o desconforto do paciente e o risco de complicações (trauma direto da mucosa ou perfuração do trato digestivo). As vantagens incluem a segurança relativa do exame e a possibilidade da realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Em razão das complicações do uso do *overtube*, foi desenvolvido um novo tipo de enteroscópio com enrijecimento graduado, que tem se mostrado mais seguro, confortável e de fácil manuseio[30].
- Enteroscopia intraoperatória: utiliza-se um aparelho de enteroscopia ou colonoscopia convencional que é introduzido no intestino delgado durante a laparotomia exploradora. O endoscopista avalia a mucosa e o cirurgião tem acesso à serosa em função da transiluminação. As lesões de-

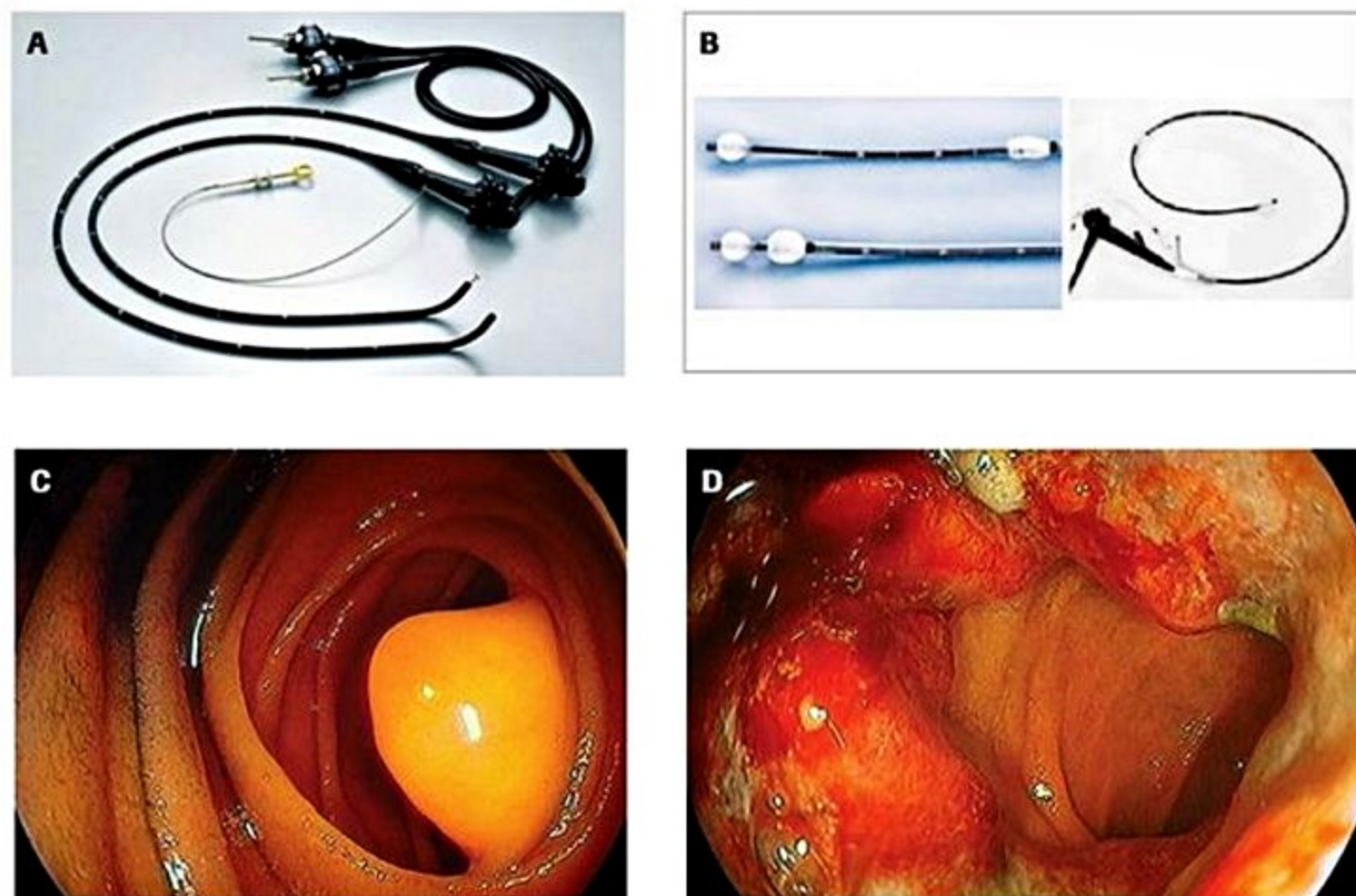



Figura 7. A: Videoenteroscópio convencional para *push*-enteroscopia. B: Videoenteroscópio de duplo-balão com *close* para sistema de duplo-balão. C: Lipoma de jejuno, após ângulo de Treitz. D: Lesão ulcerada de jejuno por linfoma não Hodgkin.

tectadas podem ser marcadas com pontos de sutura ou tatuadas a fim de facilitar a identificação e o tratamento.

- Enteroscopia assistida com duplo-balão (*double balloon assisted enteroscopy*): utiliza-se um videoendoscópio de alta resolução de 200 cm, munido de sobretubo (*overtube)* flexível de 140 cm, equipados com um balão de silicone na extremidade, que são insuflados e desinsuflados alternadamente, por um sistema hidráulico, permitindo uma progressão sincronizada[3,26]. Permite avaliar todo o intestino delgado com possibilidade de realizar biópsias e procedimentos terapêuticos (hemostasia, polipectomia)[3,26,30]. É realizada, preferencialmente, em regime hospitalar (hospital-dia), com sedação profunda, pela via de acesso anterógrada (via oral) ou retrógrada (via anal). São necessários dois médicos endoscopistas para operar o sistema. Está disponível em poucos centros, necessita de mão de obra especializada e apresenta custo elevado.
- Enteroscopia assistida com balão único (*single balloon assisted enteroscopy*): o aparelho e a técnica são similares aos utilizados no duplo-balão, porém a própria ponta flexível do endoscópio é responsável por ancorar o tubo e promover a propulsão do mesmo. Essa modalidade de enteroscopia tem eficácia semelhante à de duplo-balão[26].
- Enteroscopia espiral: apesar de ainda não estar disponível no Brasil, existe a expectativa de que seja uma alternativa à enteroscopia anterógrada assistida por balão, de forma rápida e com fácil execução. É composta por um *overtube* em forma de hélice, medindo 118 cm, que fica acoplado à ponta distal do enteroscópio padrão, com capacidade de rotação, promovendo a propulsão.

Cápsula endoscópica

As dificuldades impostas pelo intestino delgado, por causa de sua localização, extensão, tortuosidade e posicionamento intraperitoneal livre sempre foram limitações à avaliação dessa porção do trato gastrintestinal. Durante muitos anos, os vários tipos de enteroscopia e exames de imagem foram os únicos métodos utilizados para diagnóstico das afecções do intestino delgado.

Em uso desde 2003, a cápsula endoscópica trata-se de um método seguro, não invasivo, de fácil execução e confortável para o paciente. As diferenças que existem entre a cápsula endoscópica e os métodos tradicionais de enteroscopia introduzem um novo conceito de modalidade endoscópica – a endoscopia fisiológica. É assim chamada porque não necessita de sedação ou insuflação de ar. A cápsula progride com a peristalse, e o paciente é capaz de manter suas atividades habituais durante o exame. A análise se dá por longo período e não em determinado momento[2,31].

Por outro lado, este novo método também tem suas limitações, se comparado ao exame endoscópico: as imagens obtidas pela videoendoscopia têm qualidade superior,

o controle do aparelho pelo endoscopista permite execução de manobras, direcionamento do aparelho, coleta de biópsias e realização de procedimentos terapêuticos.

Indicações e contraindicações para cápsula endoscópica estão listadas nos Quadros 12 e 13, respectivamente[2,31]. A pesquisa de sangramento de origem obscura é uma das indicações mais importantes para a realização deste exame. A acurácia diagnóstica da cápsula endoscópica atinge de 50 a 80% em pacientes que já foram submetidos à exaustiva investigação por intermédio de endoscopia digestiva alta, colonoscopia, arteriografia e cintilografia[31-33]. Estudos recentes têm demonstrado que a radiofrequência da cápsula não interfere com o marca-passo[31].

Realização do exame

O sistema da cápsula endoscópica é composto por:

- Cápsula: recoberta por material biocompatível, mede 11 x 26 mm e pesa 3,7 g. Tem um sistema de lentes, iluminação e bateria que, juntos, são capazes de captar e focar imagens de tamanho igual ou superior a 1 mm durante cerca de oito horas.
- Sensores: são ajustados ao abdome do paciente e captam os sinais de radiofrequência transmitidos pela cápsula.
- *Recorder*: é um microcomputador acoplado a um cinturão que recebe e armazena as imagens captadas pela cápsula.
- *Workstation*: computador que processa as imagens da cápsula e as transforma em um filme.

O preparo do exame consiste em jejum alimentar de doze horas associado à limpeza do intestino delgado por meio da ingestão de polietilenoglicol na véspera do exame. A cápsula é deglutida com água e após oito horas do exame, o paciente retorna ao serviço executante para a retirada do *recorder*. A cápsula é eliminada nas fezes em 24 a 48 horas e não precisa ser recuperada. A cápsula endoscópica permite, na maioria das vezes, avaliação completa de jejuno e íleo, atingindo a válvula ileocecal em cerca de 90% dos pacientes no período de 8 horas (Figura 8).

Quadro 12. Indicações do exame de cápsula endoscópica[2,31]
Sangramento obscuro do trato gastrintestinal
Acompanhamento de síndromes polipoides
Avaliação dos efeitos do uso de anti-inflamatório no intestino delgado
Suspeita de doença de Crohn
Outras (indicações que necessitam de validação): diarreia crônica, síndromes disabsortivas, dor abdominal crônica

Quadro 13. Contraindicações do exame de cápsula endoscópica[2,31]
Obstrução ou suboclusão intestinal
Fístulas do trato gastrintestinal
Distúrbios da deglutição
Marca-passo ou desfibrilador implantado
Grandes ou numerosos divertículos de delgado
Divertículo de Zenker
Gestação

Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada

O acesso endoscópico às vias biliares e pancreática data do final da década de 1960, através da canulação da papila duodenal maior. Esta técnica permitiu a realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos antes limitados a acesso percutâneo e cirurgias abertas.

Atualmente, a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPRE) é um método terapêutico, já que sua aplicação diagnóstica encontra-se limitada por tratar-se de procedimento invasivo, com risco considerável de complicações e morbidade, podendo ser substituído por outros

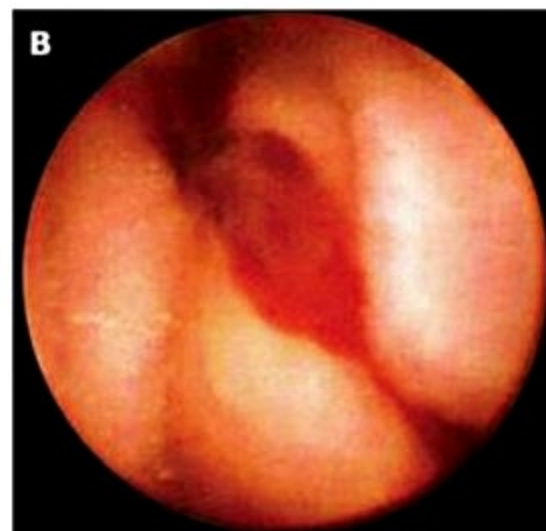



Figura 8. A: Cápsula endoscópica. B: Sangramento de intestino delgado por malformação vascular. C: Adenoma de intestino delgado.

exames de imagem, como tomografia computadorizada, ecoendoscopia e, principalmente, colangiopancreatografia por ressonância magnética. Sua principal indicação é, portanto, para pacientes com elevada suspeita de lesões bileopancreáticas obstrutivas inflamatórias ou neoplásicas, cujo procedimento terapêutico pode tratar o paciente[34,35].

As principais indicações para o exame de colangiografia endoscópica retrógrada estão listadas no Quadro 14[34,35].

A maioria das contraindicações é relativa; deve-se considerar a relação risco-benefício. Por exemplo, pode ser extremamente importante no caso de um paciente com colangite aguda, em choque séptico por cálculos biliares, situação em que o diagnóstico e a terapêutica possam ser realizados na sequência (Figura 9). Já em pacientes com pancreatite aguda necrotizante e pequena suspeita clínica de cálculos ductais, o procedimento é relativamente contraindicado pelo risco de contaminação bacteriana da árvore pancreática. Outras contraindicações incluem enfermidades cardiopulmonares instáveis ou graves distúrbios da coagulação[34,35].

Quadro 14. Indicações do exame de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada[34,35]

1. Avaliação de distúrbios biliares ductais ▪ Icterícia ou colestase de provável origem obstrutiva ▪ Colangite aguda ▪ Pancreatite por cálculo biliar ▪ Investigação de lesão biliar vista em outro exame de imagem ▪ Fístula biliar
2. Terapêutica endoscópica direta ▪ Esfincterotomia ▪ Drenagem biliar
3. Obtenção direta de tecido ou fluido endoscópico ▪ Biópsia, escovado, punção por agulha fina, coleção biliar
4. Mapeamento ductal pré-operatório ▪ Tumores malignos ▪ Estenoses benignas ▪ Pancreatite crônica
5. Manometria ▪ Esfíncter de Oddi

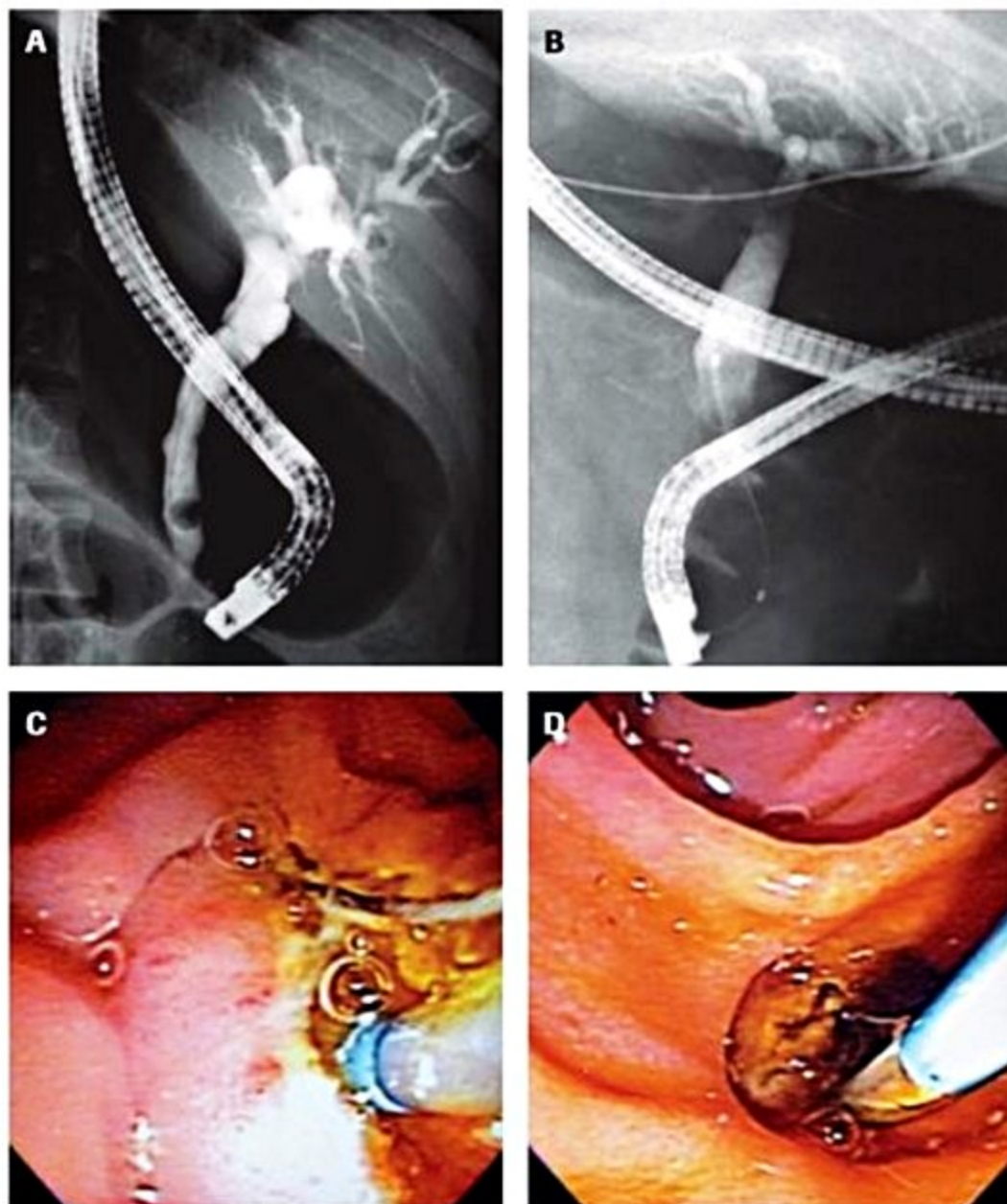



Figura 9. A: Radiografia contrastada da via biliar demostrando falha de enchimento por litíase biliar. B: Papilotomia endoscópica. C e D: Retirada de cálculo por *basket*.

Realização do exame

Para realização deste exame, é necessária uma equipe treinada composta por médicos endoscopistas, enfermagem e um técnico de radiologia, todos devidamente protegidos com coletes e colares de chumbo. Os equipamentos incluem um duodenoscópio de visão lateral, sala blindada munida de aparelho de radiografia simples com fluoroscopia para obtenção de imagens, contraste iodado, além de acessórios como catéteres, fios-guia, balões, papilótomos e outros dispositivos terapêuticos.

No preparo do paciente, além de anamnese, exames laboratorias e de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética), deve-se pesquisar antecedente de alergia a iodo, podendo ser administrada prednisona ou difenidramina via oral previamente ao exame. Antibioticoprofilaxia e antibioticoterapia estão recomendadas em alguns pacientes[9].

Cuidados gerais e sedação são semelhantes aos outros exames. O exame pode ser realizado em ambiente de centro diagnóstico ou centro cirúrgico, com sedação ou sob anestesia geral, conforme o estado clínico do paciente. O paciente é posicionado em decúbito ventral ou lateral esquerdo; eventualmente, em decúbito dorsal para pacientes com gastrectomia a Billroth II.

Procede-se ao exame até o duodeno, visualiza-se a papila duodenal e inicia-se sua cateterização. O fio-guia pode ser usado para auxiliar na canulação e manter a estabilidade intraductal.

O acesso à via pancreática é mais fácil se comparado à via biliar. Para uma canulação correta, pode haver necessidade de esfincterectomia (incisão na papila com intuito de ampliar o acesso ao colédoco). A visibilização das vias biliares é obtida através da injeção de contraste sob monitoração fluoroscópica, possibilitando exame do ducto colédoco e dos ramos biliares intra-hepáticos.

As principas complicações deste método são pancreatite, infecção, sangramento e perfuração.

Ecoendoscopia ou ultrassonografia endoscópica ou endossonografia

Ultrassonografia endoscópica, ecoendoscopia ou endossonografia é um método de diagnóstico por imagem desenvolvido na década de 1980 que associa endoscopia à ultrassonografia, possibilitando avaliar camadas da parede do tubo digestivo, via biliopancreática, pâncreas, fígado e linfonodos locorregionais, sendo útil para procedimentos diagnósticos e terapêuticos (Figura 10). A realização de punção aspirativa guiada é capaz de forne-

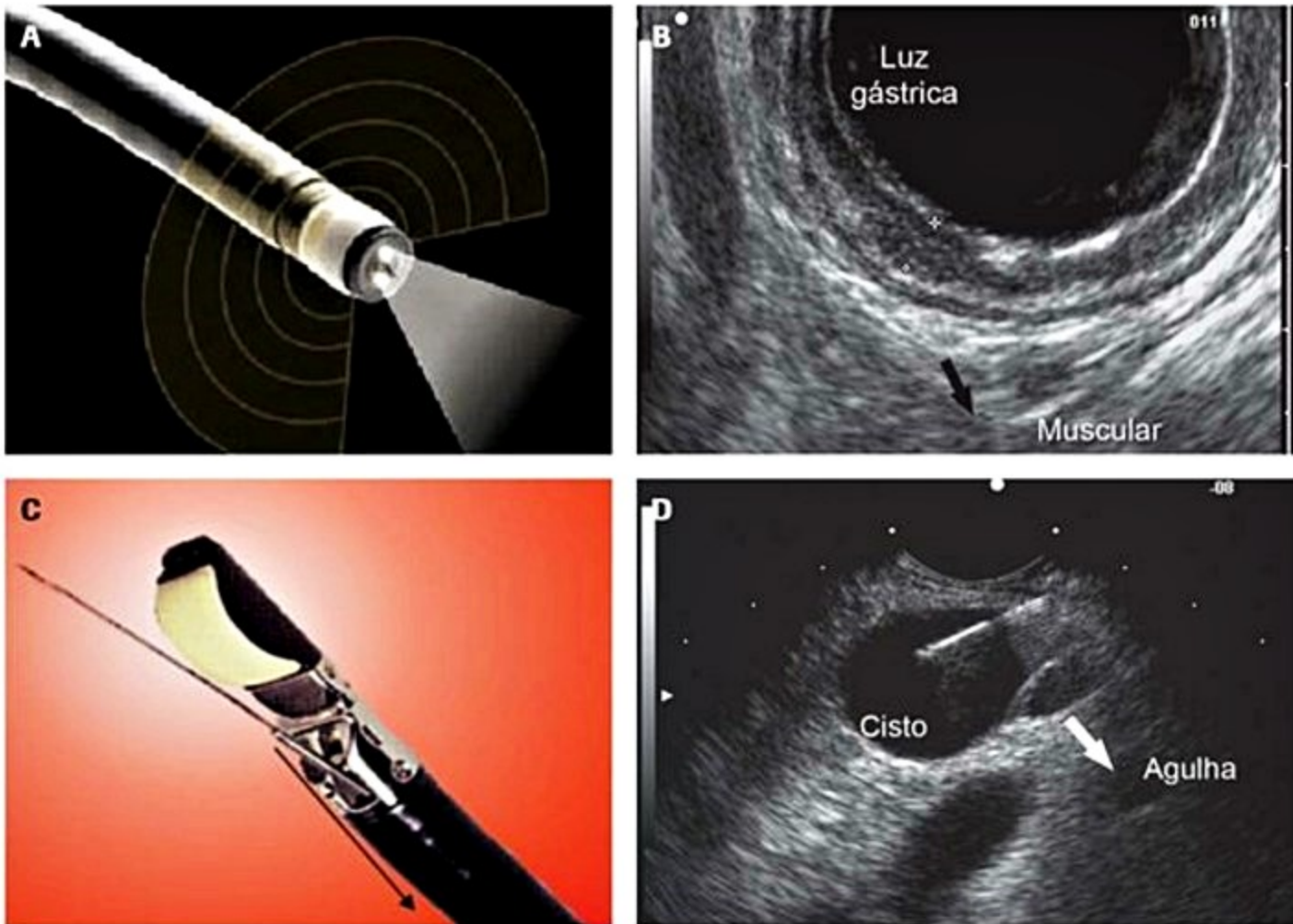



Figura 10. A: Esquema de funcionamento do aparelho de ultrassonografia endoscópica radial. B: Exame de ultrassonografia endoscópica radial demonstrando as camadas da parede gástrica (destaque para a camada muscular própria). C: Esquema de funcionamento do aparelho de ultrassonografia endoscópica setorial com agulha de punção biópsia. D: Exame de ultrassonografia endoscópica setorial demonstrando punção de cisto pancreático (destaque para o cisto e a sombra acústica da agulha).

cer o diagnóstico citológico em até 80% das lesões malignas, com taxas de complicações semelhantes a outros métodos[36-39].

As principais indicações do exame de ultrassonografia endoscópica estão listadas no Quadro 15.

Realização do exame

O aparelho de ecoendoscopia é um endoscópio munido de um *probe* de ultrassonografia localizado em sua extremidade, disponível em dois modelos: radial e setorial. Os aparelhos radiais avaliam um campo de 360° perpendicular ao longo eixo do ecoendoscópio com frequência de 7,5 MHz e são usados principalmente para estadiamento de neoplasias malignas avançadas. Apesar de possuírem canal de biópsia, não é possível coleta ou punção direta de lesões. Os aparelhos setoriais avaliam um campo de até 250°, com disposição paralela ao eixo do aparelho. O feixe de som direcional permite introdução de agulhas para punção guiada e coleta de material para diagnóstico histopatológico.

Está disponível também minossonda, ou *miniprobe*, com formato de cateter, que é introduzida diretamente no canal de biópsia do aparelho de endoscopia convencional com frequência de 12 a 30 MHz, fornecendo imagens de alta resolução, usado, principalmente, na avaliação da profundidade de invasão do câncer precoce.

O preparo do paciente é, habitualmente, semelhante ao da endoscopia digestiva alta convencional, com sedação consciente, entretanto alguns procedimentos necessitam de sedação profunda sob assistência anestésica. Quando o exame é utilizado para avaliação colorretal, é necessário, além do jejum de oito horas, o preparo do cólon com polietilenoglicol ou manitol ou, no mínimo, lavagem intestinal com enteroclisma[35-37].

Realização de biópsia e punção aspirativa guiada pela ultrassonografia são importantes para o diagnóstico de lesões supepiteliais da parede do trato digestivo e órgãos circunjacentes, permitindo obter tecido ou fluido para análise química e citológica[38-41]. As principais indicações são mencionadas no Quadro 16.

Laparoscopia

As indicações do exame de laparoscopia diagnóstica podem ser didaticamente classificadas em urgentes e eletivas[4,5]. A laparoscopia de urgência é realizada de maneira imediata nos pacientes que apresentam síndrome de abdome agudo, espontâneo ou traumático, cuja etiologia não foi possível estabelecer com dados clínicos, exame físico e exames complementares habituais (Quadro 17)[42].

Quadro 15. Indicações do exame de ultrassonografia endoscópica[36-39]
Estadiamento de neoplasias malignas de trato digestivo, pâncreas, vias biliares, papila duodenal maior e mediastino através da avaliação da extensão do tumor e estudo dos linfonodos locorregionais, importante para a conduta terapêutica e prognóstico
Estudo de lesões elevadas quanto a camada de origem, comprometimento das camadas e natureza da lesão
Coledocolitíase, principalmente cálculos localizados na porção distal
Pancreatite aguda idiopática ou biliar, icterícia de origem indeterminada e dilatação do colédoco sem causa aparente
Avaliação das estenoses das vias biliopancreáticas e de tumor pancreático mucinoso intraductal
Diagnóstico diferencial de pregas gástricas espessadas: gastrite hiperplásica, linite plástica, linfoma gástrico primário, doença de Ménétrier, infecção aguda por *Helicobacter pylori* ou outros microrganismos
Estudo de anormalidades pancreáticas como massas, pseudocistos, pancreatite crônica, tumores neuroendócrinos e ablação de tumores pancreáticos
Identificação de vasos colaterais perintestinais e varizes em pacientes com hipertensão portal com uso de Doppler
Avaliação da extensão do comprometimento das paredes intestinais na retocolite ulcerativa. O envolvimento a partir da camada muscular própria favorece a conduta cirúrgica pela resposta limitada do tratamento clínico
Estudo de abscessos e fístulas perianais
Avaliação do esfíncter anal nos casos de incontinência fecal
Estadiamento do câncer retal e vigilância da recorrência
Avaliação de displasia de alto grau nos casos de Barrett
Diagnóstico e estadiamento da endometriose intestinal

Quadro 16. Indicações de exame de ecoendoscopia com punção aspirativa ou terapêutica[38-41]
1. Massas e lesões císticas do pâncreas
2. Tumores neuroendócrinos do pâncreas
3. Linfoadenopatia mediastinal e peri-intestinal
4. Lesões mucosas e submucosas
5. Neurólise do plexo celíaco para tratamento da dor por pancreatite crônica (alcóolica ou idiopática) ou neoplasia

Quadro 17. Indicações do exame de laparoscopia de urgência
Abdome agudo espontâneo ■ Dor abdominal ■ Colecistopatia aguda ■ Gravidez ectópica ■ Ruptura de corpo lúteo ■ Torção de cisto de ovário pediculado ■ Síndrome de Fitz-Hugh-Curtis ■ Doença anexial inflamatória aguda ■ Perfuração uterina ■ Apendicite aguda
Abdome agudo traumático ■ Hemoperitônio (particularmente no diagnóstico de hematomas de fígado e baço, que muitas vezes evoluem para uma ruptura tardia) ■ Localização e retirada de corpo estranho ■ Ferimento por arma branca

A indicação da laparoscopia na urgência é muito importante para orientar decisões com relação às condutas clínica ou cirúrgica, sendo possível evitar laparotomias desnecessárias, reduzindo a agressão ao paciente, o tempo de internação e o custo hospitalar.

As indicações diagnósticas eletivas do exame de laparoscopia estão descritas no Quadro 18[4].

Nos casos de pacientes com hepatite, as principais indicações estão na avaliação e coleta de biópsias múltiplas, na avaliação da extensão da necrose em caso de doença grave (necrose hepática submaciça) e no estadiamento dos pacientes cirróticos com relação à evolução para o carcinoma hepatocelular (nódulo de regeneração, hiperplasia adenomatosa sem e com atipias e carcinoma de tamanho pequeno). Embora, na maioria das situações, a coleta do material para exame anatomopatológico possa ser realizada com auxílio da ultrassonografia, a laparoscopia ainda é o procedimento preferencial para diagnóstico e obtenção de amostras de nódulos localizados na superfície do fígado (Figura 11).

Em pediatria, além de todas essas indicações, a laparoscopia pode ser aplicada no estudo do intersexo e no diagnóstico de testículo ectópico. Diante de pacientes com genitália ambígua, em que os exames laboratoriais e de imagens são inconclusivos, há necessidade da avaliação da genitália interna e biópsia das gônadas. Isso pode ser realizado com tanto sucesso pela laparoscopia, que alguns autores chegam a considerar a laparotomia obsoleta para tal fim[43].

Outra indicação importantíssima da laparoscopia em crianças está relacionada com o diagnóstico diferencial entre hepatite neonatal e atresia de vias biliares. Em 1973, Gans e Berci publicaram uma série de quatro casos sobre

Quadro 18. Indicações do exame de laparoscopia eletiva[4]
Hepatopatias
Neoplasias hepáticas primárias
Neoplasias hepáticas secundárias (incluindo linfomas)
Lesões ocupando espaço no abdome
Diagnóstico diferencial de ascite, peritoniopatias, hipertensão portal
Febre de origem não determinada, esplenomegalia, dor abdominal crônica, colestases, avaliação de doenças sistêmicas e diagnóstico diferencial com doenças ginecológicas (como endometriose e endossalpingotriose)

Figura 11. A: Aspecto laparoscópico do fígado na hepatite crônica com intensa atividade inflamatória com alteração estrutural da arquitetura. B: Cirrose hepática. C: Aspecto laparoscópico do carcinoma hepatocelular em fígado cirrótico. D: Fígado com múltiplos nódulos umbilicados por tumor de cólon metastático.

o uso da laparoscopia para essa finalidade e logo foram seguidos por outros autores. O exame endoscópico permite visualizar a vesícula biliar e realizar a colangiografia transparieto-hepática. Constatada a permeabilidade das vias biliares, o estudo é completado pela biópsia hepática dirigida. Quando a vesícula biliar está ausente ou atrésica, ou, ainda, quando a via biliar encontra-se obstruída ao exame contrastado, indica-se de imediato a laparotomia ou inclui-se o paciente na lista de receptores para transplante hepático. Desse modo, a cirurgia é indicada somente quando necessária, sendo evitada nos pacientes portadores de hepatite neonatal[44].

Crianças portadoras de tumores abdominais também são candidatas ao exame laparoscópico. Em casos especiais, quando o tipo de tumor, sua possibilidade de ressecção cirúrgica e eventuais metástases não puderem ser definidos por exames laboratoriais e de imagem, a visualização da cavidade, complementada por biópsias do tumor ou das metástases, é de grande valia. Particularmente em tumores hepáticos, o uso da laparoscopia e biópsia dirigida em conjunto com mapeamento, ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e angiografia fornece dados imprescindíveis para o diagnóstico rápido e seguro[43].

Em algumas situações, a laparoscopia diagnóstica permite realizar procedimentos terapêuticos como, por exemplo, lise de aderências peritoniais, drenagens de abscessos, reposicionamento de cateter de diálise ou de derivações liquóricas (ventriculoperitoniais), remoção de corpo estranho e tratamento de tumores hepáticos primários ou secundários (por meio de sua alcoolização ou por radioablação).

Existem algumas contraindicações absolutas à utilização da laparoscopia (Quadro 19)[4].

Técnica

Em primeiro lugar, recomenda-se que o exame seja realizado em um hospital com equipamentos adequados e estrutura para acompanhamento da evolução do quadro clínico do paciente. Solicita-se jejum prévio de, pelo menos, oito horas.

Quadro 19. Contraindicações do exame de laparoscopia[4]

Contraindicações absolutas

- Alterações da coagulação (tempo de protrombina menor do que 50% e contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm³)
- Distensão abdominal
- Choque
- Insuficiência respiratória ou cardíaca (que contraindiquem a anestesia)
- Peritonite generalizada e hérnia de hiato muito volumosa (com risco de compressão das estruturas torácicas na realização do pneumoperitônio)

Contraindicações relativas

- Obesidade excessiva
- Suspeita de aderências peritoniais (previstas em pacientes com antecedentes de cirurgia abdominal ou de peritonite)

O exame pode ser realizado sob anestesia local, sendo esta contraindicada em pacientes com insuficiência respiratória ou nos casos em que há necessidade de exploração mais demorada dos órgãos intra-abdominais. Na maioria dos casos opta-se pela anestesia geral, visando maior conforto do paciente, desde que não existam impossibilidade técnica ou contraindicações clínicas. A antissepsia é a mesma indicada para a laparotomia, estendendo-se desde os mamilos até a sínfise púbica.

Equipamentos necessários para a videolaparoscopia: unidade de processamento de imagens; fonte de iluminação; gravador de videocassete ou DVD; monitor de TV de alta definição; e unidade de insuflação de CO_2. Os instrumentos acessórios são os mesmos utilizados em uma pequena cirurgia.

Os procedimentos diagnósticos incluem coleta de biópsias, citologia esfoliativa, punções ou aspirações de líquidos, para microscopia óptica, eletrônica, imuno-histoquímica ou cultura, conforme indicados. Os procedimentos terapêuticos seguem a rotina de cada indicação.

Os cuidados no pós-operatório são: repouso absoluto no leito com avaliação do pulso e da pressão arterial a cada trinta minutos, por um período mínimo de seis horas. Se necessário, administram-se analgésicos e habitualmente, após doze horas, o paciente pode receber alta hospitalar.

Quanto às complicações do método, algumas estão relacionadas à laparoscopia propriamente dita, outras às intervenções combinadas. As relacionadas especificamente à laparoscopia devem-se a pré-anestesia, anestesia local ou geral, pneumoperitônio, reação vagal, perfuração de vísceras, hemorragias da parede abdominal ou intra-abdominais, enfisemas localizados ou difusos, pneumomediastino, insuficiência respiratória, embolia gasosa e infecções. As complicações relacionadas aos procedimentos combinados podem ser: hemorragias, perfurações de vísceras, bíleo-peritônio, hemobilia, reação vagal, infecções e instabilidade hemodinâmica relacionada às paracenteses volumosas.

Considerações finais

O objetivo principal de um exame complementar é auxiliar na elucidação diagnóstica, possibilitando ao clínico definir a conduta mais eficiente, capaz de modificar a evolução clínica do paciente. As diversas modalidades endoscópicas para avaliação do trato gastrintestinal somam a seu cunho diagnóstico, a possibilidade de realizar procedimentos terapêuticos.

É importante e desejável que o médico solicitante tenha conhecimento dos exames disponíveis, indicações, custos, limitações, contraindicações e complicações. De posse dessas informações, é possível definir o exame mais adequado em determinado momento da investigação. A Tabela 1 ilustra o custo estimado dos exames discutidos neste capítulo.

Atualmente, os exames endoscopia digestiva alta, retossigmoidoscopia e colonoscopia estão disponíveis na maioria das cidades brasileiras a um custo acessível, fornecendo informações para diagnóstico da maioria dos pacientes.

Tabela 1. Custo dos procedimentos diagnósticos e terapêuticos – baseado na CBHPM - 5ª edição, setembro 2008 (valor aproximado)

Exame	Custo do procedimento
EDA	Diagnóstico R$ 272,00 Com biópsia R$ 318,00 Com polipectomia R$ 532,00 Com esclerose de varizes R$ 425,00 Com dilatação de estenose R$ 355,00
Colonoscopia	Diagnóstico R$ 383,00 Com biópsia R$ 234,00 Com polipectomia R$ 706,00 Com dilatação de estenose R$ 276,00
Retossigmoidoscopia	Diagnóstico R$ 140,00 Com biópsia R$ 106,00 Com polipectomia R$ 127,00
Enteroscopia convencional	R$ 1.002,00
Enteroscopia de duplo balão*	Diagnóstico R$ 3.000,00
Cápsula endoscópica*	R$ 3.000,00
CPRE	Diagnóstico R$ 712,00 Com extração de cálculo R$ 908,00 Com introdução de prótese R$ 997,00
Ecoendoscopia**	Diagnóstico R$ 1.500,00 Com punção por agulha fina R$ 3.000,00
Laparoscopia	Diagnóstico R$ 534,00 Com biópsia R$ 562,00

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos.
* não constam na tabela CBHPM; ** valores praticados no mercado.

Os exames de enteroscopia, cápsula endoscópica e ecoendoscopia são de indicação dirigida na confirmação de enfermidades não detectadas por outros métodos, entretanto com maior complexidade e custo, além de menor disponibilidade.

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada cedeu seu lugar como método de investigação diagnóstica para exames de imagem menos invasivos como a colangiorressonância magnética, mas, mantém importante papel na realização de procedimentos terapêuticos.

Tão importante quanto saber indicar um exame é expressar, na solicitação médica, a suspeita diagnóstica e o objetivo de sua realização. A relação entre médicos clínicos e endoscopistas e, por conseguinte, a interação entre endoscopistas e patologistas são de suma importância para o sucesso diagnóstico.

Concluindo, cabe ao endoscopista responsável atender às expectativas do médico solicitante e do paciente, realizando o exame com maior segurança, menor desconforto e elevada acurácia, procurando evitar e prevenir as complicações mais graves.

Referências bibliográficas

1. Ribeiro LT. Endoscopia digestiva alta: equipamentos e técnicas. cap.7. In: Magalhães AF, Cordeiro FT, et al. (eds.). Endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.47-55.
2. Gay G, Devaux M, Rey JF. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of digestive disease: a review of current possibilities. Endoscopy. 2004;36:913-20.
3. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. A. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. Gastrointest Endsc. 2001;53:227-30.
4. Carrilho FJ, Fonseca LEP, França AVC. Laparoscopia diagnóstica: indicações, técnica e complicações. In: Bresciani C, Gama-Rodrigues JJ, Habr-Gama A, Carrilho FJ, Lech J (eds.). Cirurgia vídeo-laparoscópica e laparoscopia diagnóstica em aparelho digestivo. São Paulo: CEMHOC; 1992. p.24-9.
5. Henning H, Lightdale CJ, Look D (eds.). Color atlas of diagnostic laparoscopy. New York: Thieme; 1994.
6. Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy. 2003;58(3).
7. Sedation and anesthesia in GI endoscopy. Gastrointestinal Endoscopy. 2008;68(5).
8. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. Gut. 2008;57(9).
9. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. ASGE. Gastrointestinal Endoscopy. 2008;67(6).
10. Plumeri PA. The gastroenterologist and the doctrine of informed consent. J Clin Gastroenterol. 1983;5:185-7.
11. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. Gastrointest Endosc. 2000;52:831-70.
12. Cooper G, Blades E. Indications, contraindications and complications of upper GI endoscopy; gastroenterologic endoscopy. 2.ed. WB. Saunders; 1999.
13. Froehlich F, et al. Is the diagnostic yield of upper GI endoscopy improved by the use of explicit panel-based appropriateness criteria? Gastrointest Endosc. 2005;52:333-41.
14. Preparation of patients of GI endoscopy. ASGE. Gastrointest Endosc. 2003;57:446-50.
15. Coelho LGV, Maguinilk I, et al. III Consenso Brasileiro sobre Helicobacter pylori. Arq Gastroenterol. 2013;50(2).
16. Minoli G, Meucci G, et al. The ASGE guidelines for the appropriate use of colonoscopy in an open access system. Gastrointest Endosc. 2000;52:39-44.
17. Rex DK, et al. Quality Indicators for Colonoscopy. Am J Gastroenterol. 2006;101:873-85.
18. Harewood G C, et al. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. Gastrointest Endosc. 2003;58:76-9.
19. Froelich F, et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: The European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European Multicenter Study. Gastointest Endosc. 2005;61:378-84.
20. ASGE guideline: modifications in endoscopic practice for the elderly. Gastrointest Endosc. 2006;63:566-69.
21. Marshall JB, et al. The frequency of total colonoscopy and terminal ileal intubation in the 1990s. Gastrointest endosc. 2000;51:451-9.
22. Johnson DA, et al. A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. Am J Gastroenterol. 1990;85:969-74.
23. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. Gastrointest Endosc 2000; 51:33-6.
24. Silva, JGN, Brito T, Damião AOMC, LAA, Sipahi AM. Histologic study of colonic mucosa in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings. J Clin Gastroenterol. 2006;40:44-8.
25. Alves PA, Araújo SEA. Retosigmoidoscopia rígida e flexível: equipamentos e técnicas. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.70-5.
26. Kita H. Overview of deep small bowel enteroscopy. Uptodate 2014.
27. Gay G, Lapuelle J. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED) on Enteroscopy. Endoscopy. 1998;30:641-2.
28. Sobreira RS, De Marco EK, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J. Enteroscopia. In: Magalhães AF, Cordeiro FT et al. (eds.). Endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.59-69.
29. May Andrea, Nachba L, et al. Prospective comparison of push enteroscopy and PPE in patients with suspected small-bowel bleeding Am J Gastroenterol. 2006;101:2016-24.
30. Harewood GC, et al. Prospective controlled assessment of variable stiffness enteroscopy. Gastrointest Endosc. 2003;58:267-71.
31. Poletti PB, Secchi TF, Tung YS, Galvão Neto MP, Parada A. Cápsula endoscópica. In: Magalhães AF, Cordeiro FT, et al. (eds.). Endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p. 85-93.
32. Ell C, Renke S, May A, et al. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. Endoscopy. 2002;34:685-9.
33. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. Gastroenterology. 2004;126:643-53.
34. Fogel EL, Henry Jr M, Watkins JL, Sherman S, Lehman AG. Diagnostic Colangiography. Ginsberg, GG, Kochman ML, Norton I, Gostout CJ (eds.). Clinical Gastrointestinal Endoscopy. Philadelphia: Elsevier; 2005. p.581-603.
35. Pisani JC, Souza RCA. Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada. In: Magalhães AF, Cordeiro FT et al. (eds.). Endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.56-8.
36. Ardengh JC, de Paulo, GA. Ultra-Som endoscópico. In: Magalhães AF, Cordeiro FT et al. (eds.). Endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. Rio de Janeiro: Revinter; 2005. p.120-9.
37. Maluf FF, Sakai P, Ishioka S. Ecoendoscopia do estômago e duodeno. In: Maluf FF, Sakai P, Ishioka S (eds.). Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica. Vol. 2. São Paulo: Atheneu; 2001. p.31-5.

38. Erickson RA. EUS-guided FNA. Gastrointest Endosc. 2004;60:267-79.
39. Chang KJ, Erickson RA. Endoscopic Ultrasonography with Linear Array Instruments: Anatomy and EUS-Guided Fine-Needle Aspiration. Chapter 21. Sivak, Jr MV. Gastroenterologic Endoscopy. 2nd ed. WB. Saunders; 1999.
40. Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID, Wiersema MJ. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain. Gastrointest Endosc. 2001;54:316-24.
41. Wiersema M J, Norton I D. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the gastrointestinal tract. Uptodate 2014.
42. Carrilho FJ, Zeitune JMR. Laparoscopia em urgências. Gastroent Endosc Digest. 1983;2:9-11.
43. Carrilho FJ, Porta G, Costa F, Marchese LT. Laparoscopia diagnóstica em crianças. In: Bresciani C, Gama-Rodrigues JJ, Habr-Gama A, Carrilho FJ, Lech J (eds.). Cirurgia vídeo-laparoscópica e laparoscopia diagnóstica em aparelho digestivo. São Paulo: CEMHOC; 1992. p.30-6.
44. Costa F, Marchese LT, Carrilho FJ, et al. Colangiografia por laparoscopia no diagnóstico diferencial entre hepatite neonatal e atresia das vias biliares. Arq Gastroenterol S. Paulo. 1983;20:24-6.

Diagnóstico por Imagem em Gastroenterologia

Manoel de Souza Rocha
Giovanni Guido Cerri

SUMÁRIO

Fígado

Os métodos de diagnóstico por imagem são utilizados para avaliar o fígado na pesquisa de lesões focais primárias e secundárias, para caracterizar uma lesão focal já conhecida e estudar as hepatopatias difusas.

A ultrassonografia (US) é o método mais utilizado na avaliação hepática por seu baixo custo, fácil disponibilidade e grande eficácia no diagnóstico das doenças difusas e focais do fígado.

Na avaliação das hepatopatias difusas, a US permite obter informações que auxiliam na diferenciação entre as doenças agudas e crônicas.

Nas hepatopatias difusas agudas, como as hepatites agudas, a US pode mostrar o aumento volumétrico do fígado, enquanto nas hepatopatias difusas crônicas, vê-se o fígado com dimensões reduzidas e contornos ondulados.

O padrão de ecogenicidade do parênquima hepático também é um fator analisado no estudo das doenças difusas hepáticas, embora não permita uma diferenciação específica, pois diversas condições podem se apresentar com um mesmo padrão de ecogenicidade.

Outra grande aplicação da US é no estudo sequencial de pacientes hepatopatas crônicos visando à identificação precoce de focos de carcinoma hepatocelular. Diversos trabalhos têm demonstrado que a realização de exames de US a cada 3 ou 6 meses em pacientes com cirrose permite identificar focos de carcinomas hepatocelulares menores e, portanto, com melhores perspectivas de tratamento[1].

Mais recentemente, a introdução de meios de contraste para ultrassonografia tornou possível avaliar lesões focais hepáticas quanto a sua dinâmica de fluxo, o que representa um aumento na capacidade do método de caracterizar o tipo de lesão detectada[2].

A US permite, ainda, obter informações relevantes sobre a existência de hipertensão portal. O método permite a mensuração do calibre e do fluxo nas veias porta, mesentérica superior e esplênica, bem como identifica a circulação colateral perigástrica, periesplênica e por *shunts* portossistêmicos[3].

A avaliação das hepatopatias crônicas pela tomografia computadorizada (TC) e pela ressonância magnética (RM) consiste no estudo do parênquima, dos contornos e do volume do fígado, bem como na procura de sinais de hipertensão portal.

Na esteatose hepática, a TC identifica uma diminuição da atenuação do parênquima hepático, enquanto a RM avalia a deposição de gordura no fígado por sequências de gradientes, notando-se a redução do sinal do parênquima na sequência "fora de fase" comparativamente à sequência "em fase". Atualmente, discute-se na literatura a perspectiva de a RM poder quantificar a esteatose hepática[4].

A deposição de ferro no parênquima hepático pode ser percebida na TC pelo aumento da atenuação hepática, porém a RM é muito mais eficaz na identificação de acúmulos excessivos de ferro, demonstrando a redução do sinal do parênquima hepático[4,5].

A ampla utilização da US como método rotineiro de exame abdominal tem repercutido na identificação de um grande número de lesões focais hepáticas, tornando necessária a realização de estudos que possam caracterizar a natureza dessas lesões.

Embora o padrão de ecogenicidade de uma lesão na US também ajude na caracterização de uma lesão focal hepática, sem dúvida seu padrão de vascularização é a característica mais importante que permite ao radiologista auxiliar no diagnóstico da natureza de lesões focais hepáticas[6-8].

Essa caracterização, entretanto, sempre é feita considerando-se o contexto clínico do paciente, pois um mes-

mo padrão de imagem pode ter diferentes significados de acordo com as diferentes condições clínicas apresentadas pelos pacientes.

Diante de uma lesão focal hepática, a primeira distinção a ser feita é entre as lesões císticas e as lesões sólidas. Quando a lesão é cística, deve-se verificar se é simples ou complexa.

Uma lesão cística simples corresponde a uma formação anecogênica na US, sem septos ou vegetações. Esse tipo de lesão não necessita de investigação complementar. Quando vistos na TC, os cistos simples se manifestam como lesões de contornos precisos, que não sofrem realce pelo meio de contraste. Na RM, os cistos simples são vistos como lesões com hipossinal em T1 e hipersinal em T2 e sem realce após a administração de gadolínio.

Uma lesão cística é chamada de complexa quando apresenta septações ou calcificações parietais. Nessa condição, deve-se prosseguir a investigação com TC ou RM, considerando-se a possibilidade de tais lesões serem neoplasias císticas ou hidatidose.

Quando analisa uma lesão focal hepática sólida, o radiologista utiliza o padrão de vascularização para tentar caracterizá-la. As lesões são classificadas como avascularizadas, hipovascularizadas ou hipervascularizadas, sempre comparativamente ao parênquima hepático normal. A realização de diferentes fases do exame após a administração do meio de contraste intravenoso, sejam quais forem as fases arterial, venosa e de equilíbrio, permite dizer ainda se a lesão tem fluxo rápido ou lento.

Uma lesão é dita hipervascularizada de fluxo rápido quando apresenta hipervascularização na fase arterial, e na fase portal não mais se apresenta hipervascularizada, enquanto as lesões hipervascularizadas de fluxo lento mantêm a hipervascularização na fase portal ou mesmo na fase de equilíbrio.

A possibilidade de estudar o padrão de vascularização de uma lesão focal hepática aumentou a capacidade diagnóstica da TC e da RM para a identificação de focos de carcinoma hepatocelular (Figura 1) em meio a um fígado cirrótico, pelo padrão de maior realce arterial desse tumor e padrão de fluxo rápido demonstrado pela menor atenuação da lesão em relação ao restante do fígado nas fases portal e, particularmente, tardia[9].

Deve-se ressaltar que o carcinoma hepatocelular também pode se apresentar como uma lesão hipovascularizada[10], de tal forma que qualquer lesão focal hepática em um paciente cirrótico deve ser criteriosamente avaliada e, por vezes, submetida à biópsia se o padrão pelos métodos de diagnóstico por imagem não for conclusivo.

Os carcinomas hepatocelulares mais avançados, na forma infiltrativa, também podem ser hipovascularizados, porém frequentemente apresentam trombose tumoral de ramos portais ou de veias hepáticas, achado que favorece seu diagnóstico[11].

Os meios de contraste hepatoespecíficos de eliminação biliar na RM representam uma nova perspectiva para o diagnóstico do carcinoma hepatocelular e trabalhos recentes têm demonstrado maior eficácia dessa técnica[12].

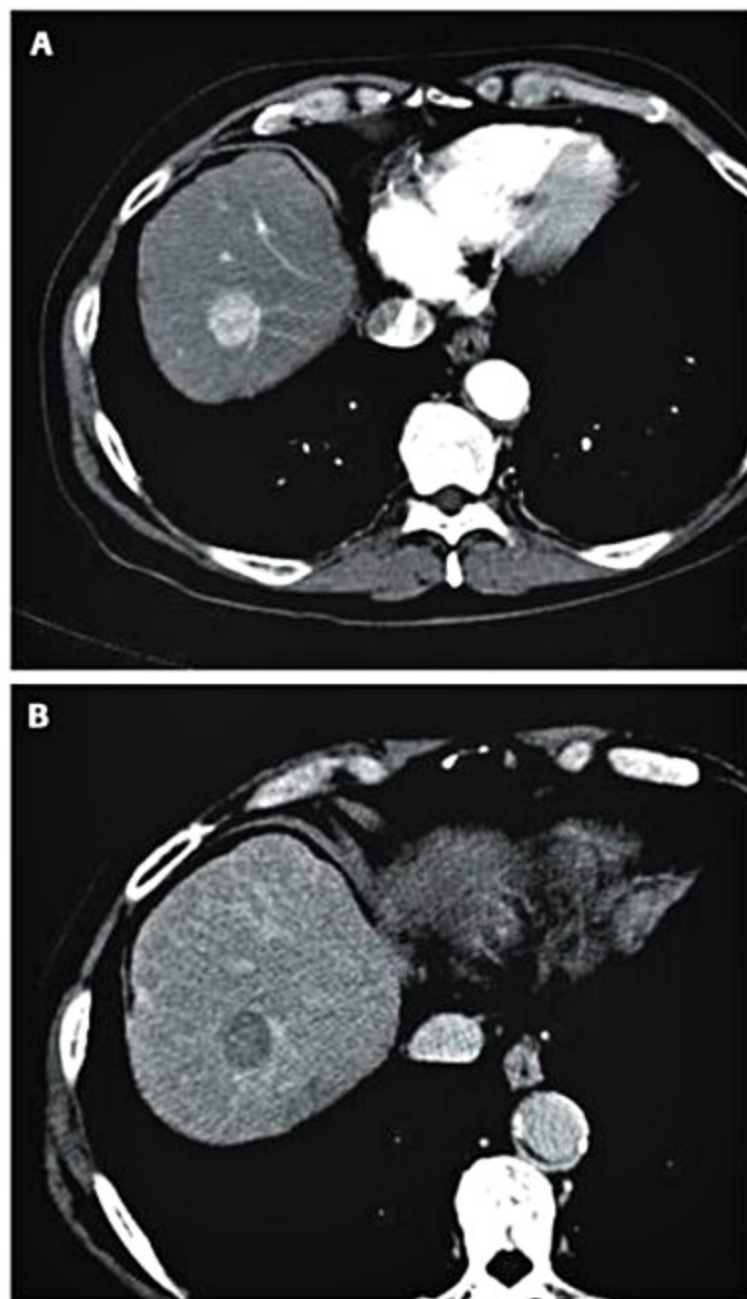



Figura 1. Carcinoma hepatocelular. TC mostra lesão nodular hepática hipervascularizada na fase arterial (A) e hipoatenuante na fase de equilíbrio (B), portanto, com fluxo rápido.

Em pacientes assintomáticos, as lesões focais sólidas mais frequentemente identificadas são hemangioma, hiperplasia nodular focal (HNF) e adenoma.

Os hemangiomas geralmente se apresentam como um nódulo hiperecogênico nos exames de US (Figura 2), porém esse aspecto não é patognomônico e deve ser reavaliado com a realização de uma TC ou, preferencialmente, de uma RM.

Na TC e na RM, os hemangiomas se caracterizam por um realce acentuado e por um fluxo lento, repercutindo em padrões bem sugestivos à TC e à RM, notando-se inicialmente um realce globuliforme periférico, seguido de um progressivo realce centrípeto, tendendo à homogeinização tardia, ou seja, definindo-se uma lesão hipervascularizada de fluxo lento.

O diagnóstico de hemangioma é ainda mais fácil de ser feito pela RM, pois, além do padrão de vascularização idêntico ao visto na TC, há ainda um característico inten-

Figura 2. Hemangioma hepático. US mostra lesão hiperecogênica no lobo esquerdo hepático confirmada como hemangioma por exame de RM.

so e homogêneo hipersinal nas sequências altamente ponderadas em T2.

A diferenciação entre uma HNF e um adenoma não é fácil em nenhum dos diversos métodos de diagnóstico por imagem, o que pode ser entendido considerando-se que também por estudos de anatomia patológica pode haver dificuldades nesse diagnóstico diferencial.

As principais características morfológicas diferenciadoras são a cicatriz central da HNF, que nem sempre está presente ou é possível de identificar pelos métodos de diagnóstico por imagem, especialmente nas lesões menores que 3 centímetros, e a presença de gordura intracelular em alguns tipos de adenomas.

Os estudos de medicina nuclear com enxofre coloidal podem auxiliar nessa diferenciação, pois a HNF pode se apresentar com maior concentração do radiotraçador, pelo maior número de células de Küpffer em comparação aos adenomas.

Os novos meios de contraste para exames de RM que apresentam eliminação biliar se tornaram mais uma ferramenta para a tentativa de diferenciação entre HNF e adenoma[13,14]. A maior parte das HNFs apresenta uma retenção tardia desse meio de contraste, porém essa característica também tem sido observada em adenomas inflamatórios[15].

Embora os métodos de diagnóstico por imagem tenham evoluído significativamente no reconhecimento de características que permitam a caracterização da natureza de uma lesão focal hepática, deve-se ressaltar a imperiosa necessidade de correlação entre os achados dos exames de imagem com os dados clínicos do paciente.

Os abscessos hepáticos se manifestam como lesões liquefeitas frequentemente com distúrbios perfusionais no parênquima adjacente (Figura 3).

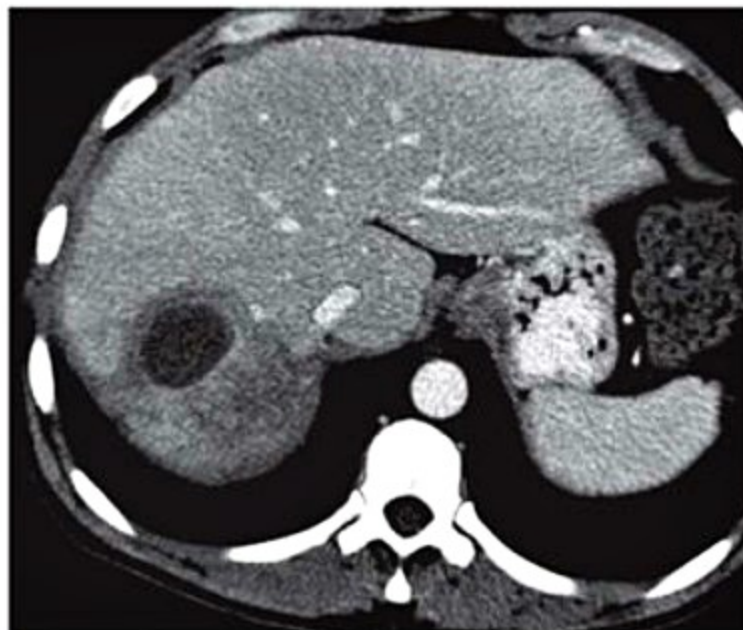



Figura 3. Abscesso hepático. TC mostra lesão liquefeita no lobo direito do fígado.

Por outro lado, não raro o padrão de imagem é absolutamente inespecífico, situação na qual uma biópsia pode ser necessária.

Os exames de imagem não devem se limitar a identificar uma lesão focal hepática e a tentar caracterizá-la. É preciso também fazer um adequado estadiamento local e a distância. Esse estadiamento permite avaliar as possibilidades de uma eventual ressecção cirúrgica, e, para esse fim, é fundamental que o radiologista faça uma adequada descrição das relações de qualquer lesão focal hepática com as estruturas vasculares adjacentes.

Os avanços na cirurgia hepática têm permitido ressecções cada vez mais amplas de parênquima hepático e, muitas vezes, é necessário também calcular o volume de fígado remanescente para avaliar o risco de insuficiência hepática pós-operatória. Esse cálculo de volume hepático global e segmentar pode ser feito de maneira simples e eficaz com novas técnicas de avaliação tridimensional do fígado, tanto pela RM quanto pela TC.

A pesquisa de metástases hepáticas pode ser feita pelos diversos métodos de diagnóstico por imagem, com a eficácia dependendo de diversos fatores, com destaque para a técnica com que o exame é realizado e para o tipo do tumor primário.

A tomografia por emissão de pósitrons acoplada à TC, no que se denomina abreviadamente por PET-CT, é um método que tem se mostrado extremamente útil no estadiamento abdominal de diversos tumores.

O PET-CT baseia-se na identificação de áreas do organismo que apresentam maior atividade metabólica. Isso é feito pela administração de uma substância análoga à glicose, a fluordeoxiglucose, que se acumulará nas regiões de maior consumo de glicose, portanto, com maior atividade metabólica. É preciso destacar que não apenas tecidos neoplásicos mostram-se positivos (com maior atividade metabólica) ao PET-CT, pois alterações inflama-

tórias ou mesmo condições fisiológicas podem gerar maior concentração do radiotraçador[16].

Feita essa ressalva, deve-se destacar que o PET-CT tem se mostrado eficaz no estadiamento de diversas neoplasias, destacando-se no aparelho digestivo o estadiamento da neoplasia de cólon[17].

Novas técnicas de ressonância magnética, como as sequências de difusão e o uso de meio de contraste de eliminação biliar, aumentaram a capacidade do método na detecção de metástases hepáticas[18].

Vias biliares

A US é o método de diagnóstico por imagem mais utilizado na avaliação das vias biliares. A US permite diagnosticar a existência de dilatação das vias biliares e determinar o nível da obstrução, por vezes identificando também a causa dessa dilatação.

No estudo das colecistopatias, a US é o método preferencial, sendo amplamente utilizada nas suspeitas de colecistite aguda e de colecistolitíase.

Os cálculos são vistos na US como formações hiperecogênicas móveis, geradoras de sombra acústica posterior. A utilização do Doppler ou de meio de contraste ultrassonográfico permite ainda a diferenciação entre cálculos e pólipos, ao identificarem a vascularização dos pólipos.

Nas colecistites agudas, a US geralmente identifica uma vesícula biliar distendida com paredes espessadas, por vezes com líquido ao seu redor.

Entretanto, em alguns casos de doenças das vias biliares, as informações obtidas com o exame ultrassonográfico necessitam ser complementadas com outros exames, particularmente a TC e a RM.

A TC é especialmente útil nos casos de neoplasias, pois permite um adequado estadiamento local e a distância. Mesmo com os progressos da RM, a TC permanece como um método de diagnóstico por imagem muito utilizado na avaliação de pacientes ictéricos, permitindo determinar o nível da obstrução e, muitas vezes, estabelecer a causa e dimensionar a extensão local e a distância das lesões.

Um grande avanço da RM para o estudo das vias biliares e pancreáticas foi o desenvolvimento da colangiopancreatografia por ressonância magnética (CPRM). Essa é uma técnica de RM em que as imagens são obtidas com uma ponderação muito acentuada em T2, de tal forma que permanecem identificáveis com hipersinal apenas as estruturas com líquido estático ou de fluxo lento.

Quando as imagens são obtidas no abdome superior, é possível identificar as vias biliares e o ducto pancreático principal, mesmo quando ainda de calibre normal.

Realizada dessa forma, a CPRM não necessita de meio de contraste e independe da função hepática, podendo-se afirmar que, quanto maior a dilatação ductal, melhor o padrão das imagens. É importante destacar que a CPRM deve ser vista como um complemento ao exame de RM e não como um exame isolado. Dessa forma, quando precisar de uma avaliação das vias biliares, o gastroenterologista deve solicitar uma RM com CPRM, e não apenas uma CPRM.

As novas técnicas de CPRM (Figura 4) têm permitido obter imagens das vias biliares praticamente com a mesma resolução espacial de técnicas invasivas, como a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) e a colangiografia transparieto-hepática (CTPH).

Diversos estudos têm demonstrado que a CPRM tem uma eficácia de 90 a 95% para o diagnóstico de coledocolitíase, comparativamente à CPRE[19].

A análise das imagens de CPRM baseia-se nos mesmos princípios das análises das colangiografias diretas, porém com a vantagem de se recorrer às imagens ponderadas em T1 e em T2 para análise do parênquima adjacente, enquanto as colangiografias de opacificação direta (CTPH e CPRE) têm sua interpretação restrita às repercussões ductais das doenças hepáticas e pancreáticas.

Os contínuos desenvolvimentos tecnológicos da CPRM a estão transformando no método referencial para avaliação das vias biliares, ficando a CPRE reservada para os casos em que possa ter uma atuação terapêutica[20]. Como já mencionado, a CPRM deve ser vista como parte de um exame mais completo de RM, pois as demais sequências de um exame de RM contribuem decisivamente para o diagnóstico da lesão das vias biliares e as consequências que possam estar provocando nas estruturas adjacentes.

Nas neoplasias das vias biliares, os métodos de diagnóstico por imagem devem buscar não apenas a identificação da lesão, mas também seu estadiamento, o que muitas vezes requer a utilização de mais de um método de imagem. Na avaliação de um colangiocarcinoma hilar, por exemplo, a RM com a técnica de CPRM contri-

Figura 4. Coledocolitíase. CPRM mostra falha de enchimento no colédoco distal.

bui na descrição da anatomia dos ductos biliares, possibilitando o planejamento da reconstrução biliar. Por sua vez, a TC *multislice* é o método mais eficaz para o estadiamento local, permitindo identificar infiltrações vasculares que podem tornar a lesão irressecável[21].

Pâncreas

O fato de a US ser um método rotineiro na avaliação das mais diversas queixas abdominais faz com que esse método seja muitas vezes o primeiro a identificar lesões pancreáticas.

Na suspeita de pancreatite aguda, a US pode identificar a diminuição da ecogenicidade do parênquima pancreático ou mesmo o líquido peripancreático, mas sua principal utilidade é na avaliação das vias biliares para pesquisar cálculos, considerando-se que litíase biliar é a etiologia mais frequente da pancreatite aguda, e mesmo realizando o diagnóstico diferencial com colecistite aguda, o que por vezes é difícil de ser feito unicamente em bases clínicas[22].

Embora não seja necessária para o diagnóstico da pancreatite aguda, a TC é considerada o método de diagnóstico por imagem preferencial para a identificação de suas complicações, particularmente da necrose parenquimatosa[22]. É importante decidir clinicamente se há necessidade de um estadiamento da pancreatite aguda por TC, evitando-se o exame nas formas leves.

A extensão da necrose parenquimatosa pancreática, determinada pela área que não apresenta realce na TC com contraste, tem correlação direta com a gravidade da pancreatite aguda.

Outra utilização da TC é na pesquisa de gás em meio ao parênquima ou à gordura peripancreática, o que permite o diagnóstico de necrose pancreática infectada, situação de alta morbidade e que exige a modificação da abordagem terapêutica. A TC pode ser usada, ainda, como guia de punção aspirativa de material a ser enviado para a pesquisa de infecção ou mesmo para guiar drenagens de acúmulos líquidos.

Na avaliação de pancreatites agudas, os métodos de diagnóstico por imagem permitem identificar os acúmulos líquidos agudos sem paredes definidas, diferenciando-os dos pseudocistos pancreáticos, que ocorrem mais tardiamente (cerca de 4 semanas) na evolução da doença e se mostram mais bem delimitados com paredes próprias.

Atualmente, procura-se distinguir os pseudocistos das áreas de necrose pancreática delimitada (*walled-off pancreatic necrosis*). O conteúdo de uma necrose pancreática inclui fluidos e restos necróticos e ela, por definição, ocupa um espaço em que não mais se observa parênquima pancreático viável, enquanto os pseudocistos têm conteúdo fluído e se projetam para fora do parênquima pancreático[23].

A RM também pode ser utilizada na avaliação das pancreatites agudas, embora as condições clínicas dos pacientes geralmente dificultem a realização dos exames.

Nas pancreatites agudas, habitualmente a RM demonstra edema (líquido) peripancreático e, como a TC, também pode mensurar a necrose pancreática. Uma vantagem adicional da RM é a avaliação das vias biliares na procura de coledocolitíase que possa ter sido o agente causal da pancreatite aguda.

Na pancreatite crônica, a TC e a RM permitem dimensionar o grau de atrofia parenquimatosa, identificar cálculos e dilatações ductais, bem como avaliar a presença de complicações, como pseudocistos, tromboses venosas e pseudoaneurismas[24]. A sequência de CPRM traz ainda a vantagem adicional de demonstrar a repercussão da pancreatite crônica nos ductos pancreáticos e biliares.

Algumas formas de pancreatite crônica têm aspecto semelhante ao de uma neoplasia, nos métodos de diagnóstico por imagem. A diferenciação requer atenção a diversos detalhes das imagens e, como sempre, correlação com dados clínicos. Em alguns casos, a realização de uma ultrassonografia endoscópica (USE) com biópsia pode ser necessária.

Uma dessas formas de pancreatite crônica é a pancreatite do sulco pancreatoduodenal, em que o processo inflamatório se estende ao sulco entre o duodeno e o pâncreas, podendo ser vista nos métodos de imagem como um aumento localizado da cabeça do pâncreas.

A pancreatite autoimune também pode representar um desafio diagnóstico. Na maior parte desses casos, nota-se um aumento difuso do pâncreas, por vezes acompanhado de tênue densificação dos planos gordurosos adjacentes, geralmente sem dilatação ductal[25].

A primeira função dos métodos de diagnóstico por imagem na pesquisa de uma neoplasia pancreática é identificar uma lesão focal. A seguir, é necessário diferenciar as lesões císticas das lesões sólidas e, posteriormente, realizar o estadiamento local e a distância.

A melhora dos métodos de diagnóstico por imagem tem repercutido na identificação de um número cada vez maior de lesões císticas pancreáticas.

Os pseudocistos são a lesão cística pancreática mais frequente, porém é fundamental que existam dados clínicos que corroborem essa hipótese; caso contrário, diante de uma lesão focal cística pancreática, deve-se considerar a possibilidade de diferentes neoplasias císticas pancreáticas[26,27].

Dentre essas neoplasias, destacam-se, pela frequência, o adenoma microcístico seroso, a neoplasia cística mucinosa, a neoplasia epitelial sólida e cística e a neoplasia intraductal produtora de mucina.

O adenoma microcístico seroso se caracteriza pela presença de inúmeros pequenos cistos entremeados por finas septações, por vezes com calcificações centrais. Alguns casos, entretanto, se manifestam como uma cavidade cística única, dificultando um diagnóstico pré-operatório.

A neoplasia cística mucinosa ocorre muito mais frequentemente em mulheres e cerca de 90% dos casos ocorrem na cauda do pâncreas. A lesão é vista como uma massa cística composta de cistos grandes ou uma única cavidade com septações, por vezes espessas, gerando ima-

gens de vegetações. Frequentemente, notam-se calcificações periféricas nos casos de neoplasia cística mucinosa.

Algumas vezes, o padrão de imagem não é característico; quando isso ocorre, se torna impossível o diagnóstico baseado em métodos de imagem. Uma alternativa que pode ser utilizada é a punção dessas lesões guiada por US endoscópica, com análise laboratorial do líquido obtido, incluindo a dosagem de marcadores tumorais, como o CEA e o CA19-9[28].

A neoplasia epitelial sólida e cística, também conhecida como tumor de Frantz, é uma neoplasia rara, de baixo potencial maligno, que se apresenta caracteristicamente em mulheres jovens. Nos diferentes métodos de diagnóstico por imagem, ela é vista como uma massa bem delimitada, geralmente com áreas centrais de contornos anfractuosos, preenchidas por líquido espesso, frequentemente hemático, e com as áreas periféricas sólidas.

A neoplasia intraductal produtora de mucina pode levar a um quadro clínico semelhante ao de uma pancreatite crônica.

O aspecto nos exames de imagem depende de a neoplasia ocorrer no ducto pancreático principal ou em ductos secundários. Quando ocorre no ducto principal, a principal manifestação é a de dilatação ductal, por vezes com vegetações intraductais.

As neoplasias intraductais de ductos secundários se manifestam como imagens císticas e, com alguma frequência, é possível identificar a comunicação dessas massas císticas com os ductos pancreáticos. Ductos secundários do processo uncinado podem se dilatar e formar grandes massas císticas quando acometidos por neoplasias intraductais (Figura 5).

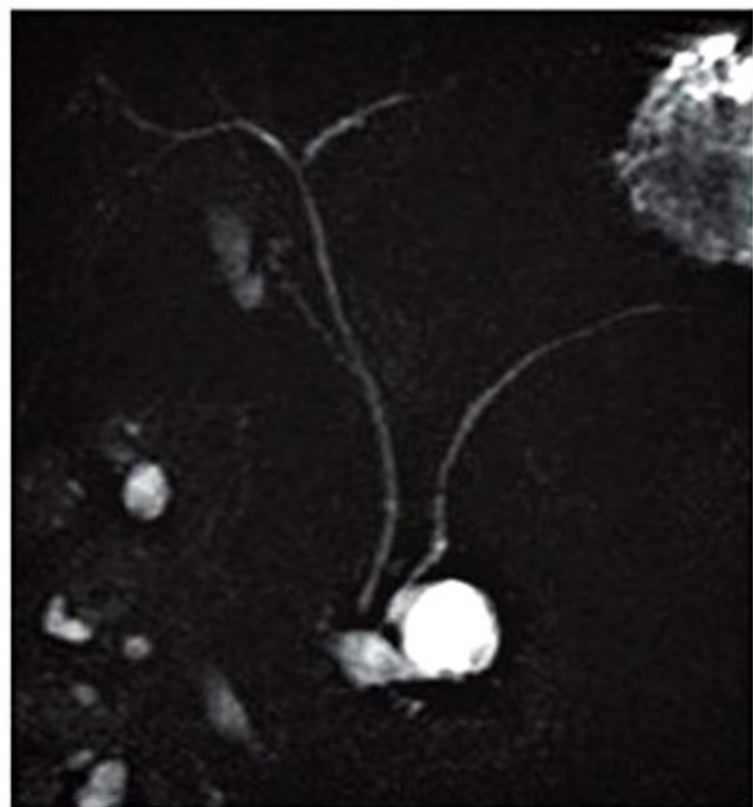



Figura 5. Neoplasia intraductal produtora de mucina. A CPRM mostra lesão cística ovalada no processo uncinado do pâncreas.

Alguns casos de neoplasia intraductal produtora de mucina mostram dilatação ductal pancreática a jusante da neoplasia, pela secreção extremamente espessa (rica em mucina) que tais tumores produzem.

Trabalhos têm mostrado que é alta a prevalência de neoplasias intraductais pancreáticas, particularmente em pacientes idosos. De acordo com diretrizes internacionais, os exames de diagnóstico por imagem são fundamentais para a determinação da necessidade de cirurgia ou de acompanhamento clínico. Os fatores mais relevantes são o tamanho da lesão, a presença de vegetações sólidas e se a lesão é do ducto pancreático principal[29].

Quando um exame de imagem identifica uma lesão sólida pancreática, deve-se considerar a possibilidade de um adenocarcinoma ductal.

Os adenocarcinomas ductais pancreáticos se manifestam como massas sólidas mal delimitadas e com padrão infiltrativo. Os demais sinais estão relacionados à localização da massa.

As lesões da cabeça do pâncreas rapidamente infiltram o colédoco e o ducto pancreático principal provocando dilatação a montante. Comumente, observa-se também a atrofia do parênquima pancreático. No estadiamento dessas massas da cabeça do pâncreas, deve-se verificar com atenção as relações da massa com as estruturas vasculares regionais, a veia porta, o tronco celíaco e seus ramos e os vasos mesentéricos superiores (Figura 6), pois tais relações determinam o caráter de ressecabilidade da massa pancreática[30].

A TC é o método mais utilizado no estadiamento do adenocarcinoma ductal pancreático, particularmente com a metodologia *multislice* que caracteriza adequadamente as relações da massa com as estruturas vasculares[30]. Em alguns casos, a RM e, particularmente, a USE, podem trazer informações complementares[31,32].

Os tumores da cauda do pâncreas geralmente são vistos como lesões mais avançadas, já com extensão poste-

Figura 6. Adenocarcinoma do pâncreas. Fase arterial de TC *multislice* mostra lesão sólida no processo uncinado do pâncreas envolvendo a artéria mesentérica superior.

rior atingindo os planos periaórticos junto ao plexo celíaco, tornando-os irressecáveis.

O estadiamento dos adenocarcinomas do pâncreas inclui também a pesquisa de metástases hepáticas, linfonodais e peritoneais.

No caso das neoplasias endócrinas pancreáticas, podemos ter dois contextos clínicos. Algumas delas produzem peptídeos funcionantes em excesso, levando a quadros clínicos e laboratoriais característicos, como no caso dos insulinomas, gastrinomas e somatostatinomas. Nessa situação, a principal atuação dos métodos de diagnóstico por imagem é na identificação da localização do tumor, pois o diagnóstico de sua existência já terá sido feito com bases clínicas e laboratoriais. A maioria das neoplasias endócrinas hiperfuncionantes apresenta um padrão de hipervascularização arterial que pode ser reconhecido tanto por estudos de TC quanto de RM[33,34].

Algumas dessas neoplasias, particularmente os gastrinomas, manifestam-se primariamente em sítios extrapancreáticos, sob a forma de nódulos no hilo hepático ou na parede do duodeno e, com alguma frequência, são de difícil identificação por suas reduzidas dimensões.

Por sua vez, as neoplasias endócrinas não hiperfuncionantes são vistas como massas sólidas, às vezes com calcificações, frequentemente também hipervascularizadas.

Vísceras ocas

Muitas vezes, a US é o primeiro método de diagnóstico por imagem a identificar lesões de vísceras ocas. O principal sinal é o espessamento da parede das alças intestinais, o que pode gerar um aspecto descrito usualmente como um padrão de "pseudo-rim" pela alternância de faixas hiper e hipoecogênicas.

A TC vem sendo utilizada no estudo das vísceras ocas do aparelho digestório, basicamente no estadiamento das neoplasias e na avaliação de complicações de doenças inflamatórias, atuando de maneira completar a endoscopia e os exames radiológicos contrastados convencionais, que permanecem como os métodos mais utilizados na avaliação dessas vísceras.

Algumas vezes, entretanto, a TC é o primeiro método de diagnóstico por imagem utilizado, por exemplo, na avaliação de uma massa abdominal de origem indeterminada.

Mais recentemente têm sido descritas técnicas de enteróclise[35] que permitem melhor avaliação das vísceras ocas por TC ou por RM. Essas técnicas se baseiam na máxima distensão das alças intestinais, seja com meio de contraste positivo (iodo ou bário), seja com água, de tal forma que se percebam mais facilmente eventuais lesões focais manifestas por espessamentos parietais.

Na pesquisa de alterações intestinais decorrentes de doenças inflamatórias, a radiologia convencional contrastada permanece útil, demonstrando as estenoses e as fístulas eventualmente presentes.

A RM tem sido utilizada na avaliação de fístulas perianais isoladas ou presentes como parte da doença de Crohn. A grande resolução da RM permite classificar as fístulas avaliando o comprometimento da musculatura esfincteriana, facilitando o planejamento da terapêutica cirúrgica[36].

Outra aplicação da RM no estudo das vísceras ocas é no estadiamento das neoplasias do reto distal. O método permite identificar quais camadas da parede do reto estão acometidas pela neoplasia e, nos casos mais avançados, determinar até que profundidade da gordura perirretal a neoplasia se estendeu, particularmente avaliando o comprometimento da fáscia mesorretal, o que é fator de grande importância na determinação do prognóstico da neoplasia[37].

Uma que tem sido cada vez mais utilizada é a colonoscopia virtual, realizada com TC, mas que também pode ser feita com RM.

Alguns trabalhos têm demonstrado uma eficácia da colonoscopia virtual por TC semelhante à da colonoscopia convencional na detecção de pólipos maiores que 0,5 cm[38,39].

O estadiamento de neoplasias de outros segmentos do trato digestivo é outra área de atuação da radiologia[40,41].

Os tumores do esôfago são geralmente estadiados com a realização de USE e de TC. Nos casos mais precoces, a USE é fundamental, pois pode determinar até que camada da parede esofágica ocorreu a extensão tumoral, possibilitando cirurgias menores com o mesmo resultado pós-operatório. Nos casos mais avançados, a TC é útil por identificar comprometimento linfonodal torácico e abdominal superior e por pesquisar metástases pulmonares e hepáticas. Os exames de PET-CT auxiliam significativamente no estadiamento das neoplasias esofágicas, particularmente no diagnóstico de metástases linfonodais a distância[42].

No estadiamento do câncer gástrico, adota-se a mesma combinação de métodos de diagnóstico por imagem. Uma grande dificuldade do estadiamento pré-operatório do câncer gástrico é a pesquisa de disseminação peritoneal, pois lesões peritoneais menores podem não ser percebidas nos exames pré-operatórios.

As neoplasias do intestino delgado são mais raras e o estadiamento geralmente é feito por TC.

Os tumores estromais gastrintestinais (GIST) merecem considerações à parte, pois têm um padrão de imagem distinto dos adenocarcinomas do trato digestivo[43].

Os GIST crescem a partir de camadas mais profundas do trato digestivo e, embora possam ulcerar, mais frequentemente crescem exofiticamente. Não raro, quando diagnosticados, os GIST já se apresentam como grandes massas sólidas abdominais, muitas vezes dificultando a identificação do órgão de origem da neoplasia pelo radiologista. Esses tumores podem apresentar extensas necroses centrais, mesmo antes do início do tratamento.

Outra característica radiológica peculiar dos GIST é o fato de poderem gerar metástases hepáticas liquefeitas com um padrão que simula uma lesão cística. Essa situação pode ocorrer antes ou durante o tratamento com a droga imatinib e requer muita atenção do radiologista para sua caracterização. O controle pós-tratamento dessas metástases deve valorizar não apenas a mudança das dimensões da lesão, mas, principalmente, a mudança

na atenuação das lesões secundárias, com a diminuição da atenuação significando resposta terapêutica[44]. O PET-CT é uma excelente alternativa para o acompanhamento dessas neoplasias, pois a resposta terapêutica provoca redução da atividade metabólica na neoplasia primária e nas metástases[45].

O progresso dos métodos endoscópicos, e mesmo de novos métodos radiológicos seccionais, vem tornando cada vez menos utilizados os métodos radiológicos contrastados na avaliação das vísceras ocas abdominais.

Abdome agudo

O estudo radiológico convencional simples do abdome permanece como um método extremamente útil na avaliação dos quadros de abdome agudo (AA), particularmente nos casos perfurativos ou obstrutivos; porém, nos últimos anos, nota-se uma utilização cada vez mais frequente da TC e da US no estudo de pacientes com AA[46].

Uma boa correlação dos dados do quadro clínico com informações obtidas por exames laboratoriais geralmente é suficiente para o diagnóstico da maioria dos casos de AA inflamatório. Nesse contexto, a TC e a US podem ser necessárias nos casos de apresentação clínica incaracterística, ou quando se procura avaliar eventuais complicações.

A US é um método muito eficiente para o diagnóstico de colecistite e de apendicite, enquanto a TC mostra-se comparativamente mais eficaz na avaliação de casos de pancreatite e diverticulite.

Embora a literatura norte-americana destaque a maior eficácia da TC para o diagnóstico de apendicite, no nosso meio a US é considerada o método de diagnóstico por imagem preferencial, particularmente nos pacientes mais jovens e do sexo feminino, por permitir um diagnóstico diferencial com as diversas doenças ginecológicas que podem simular casos de apendicite. A TC estaria indicada nos casos de suspeita de apendicite e com US inconclusiva, ou ainda nos pacientes que se apresentam com quadros mais avançados, nos quais se necessita de uma avaliação mais global da cavidade peritoneal.

A maior parte dos casos de diverticulite aguda tem uma apresentação clínica característica e os métodos de diagnóstico por imagem são utilizados menos para confirmar o diagnóstico do que para estadiar a gravidade da doença.

Nessa condição clínica, o método mais utilizado é a TC, que permite diferenciar os casos mais leves, em que ocorre apenas uma densificação dos planos gordurosos adjacentes ao divertículo inflamado (Figura 7), daqueles em que ocorreu perfuração com presença de gás ao redor do divertículo ou gás livre na cavidade peritoneal.

A melhora dos equipamentos, particularmente com o desenvolvimento da metodologia de *multislice*, tornou a TC o método preferencial diante da suspeita de AA vascular. Os principais sinais de lesão isquêmica intestinal à TC são o espessamento parietal focal, a ausência ou diminuição de realce parietal após o uso de meio de contraste e, nos casos mais avançados, a identificação de pneumatose intestinal (gás na parede da alça) e de gás no sistema porta[47].

Figura 7. Diverticulite aguda. TC mostra densificação dos planos gordurosos adjacentes ao divertículo no cólon descendente.

No AA traumático, a US exerce um papel fundamental, pois pode ser realizada durante o primeiro atendimento dos pacientes por meio do protocolo FAST, que permite identificar líquido nas cavidades pleural, pericárdica ou peritoneal.

Esse primeiro exame de US não visa identificar a lesão traumática propriamente dita, mas determinar a presença e a quantidade de líquido (sangue) existente nas cavidades, direcionando o rápido tratamento dos casos mais graves que se apresentam com instabilidade hemodinâmica, nos quais não se pode dispor do tempo necessário para fazer uma TC[48].

Quando, após o primeiro atendimento, o paciente está estável hemodinamicamente, é possível realizar uma TC, que reconhecidamente tem maior eficácia na identificação de lesões traumáticas de vísceras parenquimatosas.

Outra grande vantagem da TC sobre os demais métodos de diagnóstico no AA traumático é sua capacidade de avaliação global do abdome, incluindo o retroperitônio e mesmo a possibilidade, de acordo com o tipo de trauma, de avaliação concomitante do tórax e do sistema nervoso central, pelos protocolos de exame de corpo inteiro[49].

Embora a TC seja extremamente eficiente na identificação de lesões traumáticas de vísceras parenquimatosas abdominais, não existe uma correlação direta entre o aspecto da lesão no exame de imagem e a necessidade de tratamento cirúrgico, sendo essa opção terapêutica determinada pela evolução do paciente, particularmente pela estabilidade do quadro hemodinâmico após o tratamento inicial.

Na maioria dos casos de AA obstrutivo, uma correlação entre os achados de radiografias simples do abdome e os dados clínicos do paciente é suficiente para o estabelecimento do diagnóstico e a tomada de decisão quanto ao tratamento clínico ou cirúrgico. Em alguns casos, entretanto, a TC pode contribuir determinando a

causa do AA obstrutivo, ou, de maneira mais significativa, reconhecendo a existência de complicações isquêmicas relacionadas com obstruções de longa evolução ou em alça fechada.

Uma das situações de AA obstrutivo em que se destaca a TC é a pesquisa de hérnias internas cada vez mais diagnosticadas pelo aumento de cirurgias derivativas intestinais no tratamento da obesidade.

Os pacientes com neoplasias abdominais submetidos a cirurgias prévias e que se apresentam com quadros obstrutivos também se beneficiam da realização de uma TC, pois clinicamente pode ser difícil diferenciar uma recidiva tumoral de uma eventual brida ou aderência pós-operatória.

Considerações finais

O surgimento e o aprimoramento de diversos métodos de diagnóstico por imagem tiveram ampla repercussão na avaliação clínica de pacientes com doenças do aparelho digestório.

O médico que atende tais pacientes deve se manter atualizado quanto a esses avanços, porém, a atuação conjunta com o médico radiologista, seja na hora de escolher o método mais adequado para uma situação clínica específica, seja na hora de interpretar os achados dos exames de imagem, é o fator de maior relevância para oferecer ao paciente o melhor atendimento possível e disponível.

Referências bibliográficas

1. Taura N, Hamasaki K, Nakao K, et al. Clinical benefits of hepatocellular carcinoma surveillance – a single-center, hospital-based study. Oncol Rep. 2005;14:999-1003.
2. Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2008;48:848-57.
3. Tchelepi H, Ralls PW, Radin R, Grant E. Sonography of diffuse liver disease. J Ultrasound Med. 2002;21:1023-32.
4. Wells SA. Quantification of hepatic fat and iron with magnetic resonance imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2014;22:397-416.
5. Alústiza JM, Castiella A, De Juan MD, et al. Iron overload in the liver diagnostic and quantification. Eur J Radiol. 2007;61:499-506.
6. Heiken JP. Distinguishing benign from malignant liver tumours. Cancer Imaging. 2007;7:S1-14.
7. van den Bos IC, Hussain SM, de Man RA, et al. Magnetic resonance imaging of liver lesions: exceptions and atypical lesions. Curr Probl Diagn Radiol. 2008;37:95-103.
8. Lencioni R, Della Pina C, Crocetti L, et al. Clinical management of focal liver lesions: the key role of real time contrast-enhanced US. Eur Radiol. 2007;17:F73-9.
9. Robinson P. Hepatocellular carcinoma: development and early detection. Cancer Imaging. 2008;8:S128-31.
10. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005;42:27-34.
11. Rosenkrantz AB, Lee L, Matza BW, Kim S. Infiltrative hepatocellular carcinoma: comparison of MRI sequences for lesion conspicuity. Clin Radiol. 2012;67:e105-e111.
12. Zech CJ, Bartolozzi C, Bioulac-Sage P, Chow PK, Forner A, Grazioli L, Huppertz A, Laumonier H, Min Lee J, Murakami T, Ricke J, Sirlin CB. Consensus report of the Fith International Fórum for Liver MRI. AJR Am J Roentgenol. 2013;201:97-107.
13. Siegelman ES, Chauhan A. MR characterization of focal liver lesions: pearls and pitfalls. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2014;22:295-313.
14. Cogley JR, Miller FH. MR imaging of benign focal liver lesions. Radiol Clin North Am. 2014;52:657-82.
15. Agarwal S, Fuentes-Orrego JM, Arnason T, Misdraji J, Jhaveri KS, Harisinghani M, Hahn PF. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoxetic acid-enhanced MRI. AJR Am J Roentgenol. 2014;203:W408-14.
16. Metser U, Miller E, Lerman H, Even-Sapir E. Benign nonphysiologic lesions with increased 18F-FDG uptake on PET-CT: characterization and incidence. AJR Am J Roentgenol. 2007;189:1203-10.
17. Francis IR, Brown RK, Avram AM. The clinical role of CT/PET in oncology: an update. Cancer Imaging. 2005;5:S68-75.
18. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg. 2014;259:861-72.
19. Shanmugam V, Beattie GC, Yule SR, Reid W, Loudon MA. Is magnetic resonance cholangiopancreatography the new gold standard in biliary imaging? Br J Radiol. 2005;78:888-93.
20. Sakai Y, Tsuyuguchi T, Tsuchiya S, et al. Diagnostic value of MRCP and indication for ERCP. Hepatogastroenterology. 2007;54:2212-5.
21. Choi JY, Kim MJ, Lee JM, et al. Hilar cholangiocarcinoma: role of preoperative imaging with sonography, MDCT, MRI, and direct cholangiography. AJR Am J Roentgenol. 2008; 191:1448-57.
22. Scaglione M, Casciani E, Pinto A, et al. Imaging assessment of acute pancreatits: a review. Semin Ultrasound CT, MR. 2008; 29:322-40.
23. Cunha EF, Rocha Mde S, Pereira FP, Blasbalg R, Baroni RH. Walled-off pancreatic necrosis and other current concepts in the radiological assessment of acute pancreatitis. Radiol Bras. 2014;47:165-75.
24. Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. Surg Clin North Am. 2007;87:1341-58.
25. Khandelwal A, Shanbhogue AK, Takahashi N, Sandrasegaran K, Prasad SR. Recent advances in the diagnosis and management of autoimmune pancreatitis. AJR Am J Roentgenol. 2014;202:1007-21.
26. Katz MH, Mortenson MM, Wang H, et al. Diagnosis and management of cystic neoplasms of the pancreas: an evidence-based approach. J Am Coll Surg. 2008;207:106-20.
27. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, et al. Cystic neoplasms of the pancreas. N Eng J Med. 2004;351:1218-26.
28. But DY, Poley JW. To fine needle aspiration or not? An endosonographer's approach to pancreatic cystic lesions. Endosc Ultrasound. 2014;3:82-90.
29. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, et al.; International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. Pancreatology. 2012;12:183-97.
30. Nichols MT, Russ PD, Chen YK. Pancreatic imaging: current and emerging technologies. Pancreas. 2006;33:211-20.
31. Schima W, Ba-Ssalamah A, Kölblinger C, et al. Pancreatic adenocarcinoma. Eur Radiol. 2007;17:638-49.
32. Singh S, Reddymasu S, Waheed S, et al. Endoscopic ultrasonography findings in patients with non-specific changes of the pancreas on computed tomography: a single-center experience. Dig Dis Sci. 2008;53:2799-804.
33. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21:409-32.
34. Rha SE, Jung SE, Lee KH, et al. CT and MR imaging findings of endocrine tumor of the pancreas according to WHO classification. Eur J Radiol. 2007;62:371-7.
35. Bruining DH, Loftus Jr EV. Technology Insight: new techniques for imaging the gut in patients with IBD. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008;5:154-61.
36. Sahni VA, Ahmad R, Burling D. Which method is best for imaging of perianal fistula. Abdom Imaging. 2008;33:26-30.
37. Brown G. Thin section MRI in multidisciplinary pre-operative decision making for patients with rectal cancer. Br J Radiol. 2005;78:S117-27.
38. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. N Engl J Med. 2008;359:1207-17.
39. Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, et al. CT colonography of colorectal polyops: a metaanalysis. AJR Am J Roentgenol. 2003;181:1593-8.
40. Gore RM, Mehta UK, Berlin JW, et al. Upper gastrointestinal tumours: diagnosis and staging. Cancer Imaging. 2006;6:213-7.
41. Iver R, Dubrow R. Imaging upper gastrointestinal malignancy. Semin Roentgenol. 2006;41:105-12.
42. van Rossum PS, van Lier AL, Lips IM, Meijer GJ, Reerink O, van Vulpen M, et al. Imaging of oesophageal cancer with FDG-PET/CT and MRI. Clin Radiol. 2015;70:81-95.
43. Horton KM, Juluru K, Montgomery E, Fishman EK. Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. J Comput Assist Tomogr. 2004;28:811-7.
44. Choi H, Chamsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol. 2007;25:1753-9.
45. Kochhar R, Manoharan P, Leahy M, Taylor MB. Imaging in gastrointestinal stromal tumours: current status and future directions. Clin Radiol. 2010;65:584-92.
46. Federle MP. CT of the acute (emergency) abdomen. Eur Radiol. 2005;15:D100-4.
47. Wiesner W, Khurana B, Ji H, Ross PR. CT of acute bowel ischemia. Radiology. 2003;226:635-50.
48. Kömer M, Krötz MM, Degenhart C, et al. Current role of emergency US in patients with major trauma. Radiographics. 2008;28:225-42.
49. Caputo ND, Stahmer C, Lim G, Shah K. Whole-body computed tomographic scanning leads to better survival as opposed to selective scanning in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. J Trauma Acute Care Surg. 2014;77:534-9.
50. Caputo ND, Stahmer C, Lim G, Shah K. Whole-body computed tomographic scanning leads to better survival as opposed to selective scanning in trauma patients: a systematic review and meta-analysis. J Trauma Acute Care Surg. 2014;77:534-9.

Nutrição e Doenças Nutricionais

Editor:
Flair José Carrilho

Necessidades Nutricionais em Pessoas Saudáveis

Nidia Denise Pucci
Fernanda Lourenço de Menezes
Adérson Omar Mourão Cintra Damião

SUMÁRIO

Alimentação saudável

Uma alimentação saudável deve atender às necessidades nutricionais dos indivíduos nas diversas fases da vida. Ela é preferencialmente composta de alimentos *in natura* e regionais, com o propósito de valorizar a cultura alimentar local e torná-la mais acessível à população. Para a manutenção da saúde, a alimentação deve ser variada, além de contemplar todos os grupos de alimentos e de nutrientes, a fim de evitar deficiências nutricionais.

Os nutrientes, por sua vez, são substâncias que se encontram inseridas nos alimentos e possuem funções variadas no organismo. São classificados como carboidratos ou hidratos de carbono, proteínas, lipídios ou gorduras, vitaminas e sais minerais, além das fibras, que devem fazer parte da dieta habitual[1]. As principais funções no organismo e as fontes desses nutrientes estão descritas no Quadro 1[2].

Alimentação é o conjunto de alimentos que o indivíduo consome diariamente, os quais contêm as substâncias denominadas nutrientes. Os alimentos podem ser fontes de um ou mais nutrientes, porém de forma isolada não são completos para atender às necessidades diárias do organismo. O leite materno pode ser considerado completo, porém apenas até os 6 meses de idade. A alimentação adequada do ponto de vista nutricional deve se basear em alguns aspectos importantes, como tipo de atividade física do indivíduo, gênero, idade e situação fisiológica (crescimento, gestação, lactação e envelhecimento), observando-se a qualidade e variedade dos alimentos. A busca do homem por uma alimentação equilibrada é antiga, no entanto, é recente a preocupação por uma alimentação segura, saudável e integrada ao meio sustentável[3].

Vários aspectos influenciam a realização de uma alimentação equilibrada e saudável. Hábitos culturais e educacionais podem interferir na alimentação de grupos populacionais e determinar comportamentos alimentares, preferências ou aversões, que podem ser adquiridas ao longo da vida. A alimentação deve incluir alimentos de todos os tipos, de procedência conhecida e preferencialmente naturais, preparados de forma a preservar os valores nutritivos e aspectos sensoriais, que são muito importantes para estimular a adequada ingestão de alimentos e atender às necessidades nutricionais. As refeições devem ser realizadas em ambientes calmos, e é fundamental que os hábitos alimentares de uma determinada cultura sejam respeitados, o que contribui de forma significativa para a qualidade de vida do indivíduo ou da coletividade[4]. No entanto, a pobreza, a exclusão social e a qualidade de informação disponível podem restringir a escolha para a realização de uma alimentação saudável e equilibrada. Dessa forma, é importante que a população seja orientada a aproveitar os alimentos da melhor forma, evitando desperdícios e aprendendo a preservar o seu valor nutricional.

Necessidade nutricional é definida como a quantidade disponível de energia e nutrientes nos alimentos que um indivíduo sadio deve consumir para satisfazer suas necessidades fisiológicas e prevenir sintomas de deficiências[5]. Por sua vez, recomendações nutricionais são prescrições quantitativas relativas aos indivíduos para ingestão diária de nutrientes e calorias, conforme as suas necessidades nutricionais[6]. As recomendações nutricionais para indivíduos saudáveis serão disponibilizadas em tabelas no decorrer deste capítulo, descritas para as diferentes faixas etárias e gêneros.

Dados epidemiológicos

Estudos transversais efetuados nas décadas de 1970, 1980 e 1990 referenciam o rápido declínio da prevalência de desnutrição em crianças e adultos e elevação, num ritmo mais acelerado, da prevalência de sobrepeso/obesidade na população brasileira[7]. Estabelece-se, dessa forma, um antagonismo de tendências temporais entre des-

Quadro 1. Principais nutrientes, funções e fontes alimentares[2]

Nutriente	Função principal	Principais fontes alimentares
Carboidratos	Fornecem energia	Arroz, pães, massas, farinhas, milho, frutas, doces, açúcar, raízes, tubérculos
Proteínas	Participam do desenvolvimento e da formação de tecidos, enzimas, massa muscular e compostos do sistema imunológico	Carnes, aves, peixes, miúdos, leite, queijos, ovos, feijão, ervilha, lentilha, soja, grão-de-bico
Lipídios	Fornecem energia e ácidos graxos essenciais, precursores de hormônios esteroides e vitamina D	Óleos vegetais, gordura animal, manteiga, margarinas
Vitaminas	Substâncias necessárias em pequenas quantidades para os processos enzimáticos	Frutas, verduras, legumes, carnes, alimentos enriquecidos
Minerais	Compostos inorgânicos necessários ao adequado crescimento e metabolismo normal	Carnes, frutos do mar, leite, verduras, legumes, alimentos enriquecidos, frutas
Fibras	Contribuem para o adequado funcionamento intestinal, para manutenção da microbiota intestinal e prevenção de doenças crônicas	Frutas, verduras, legumes, cereais integrais

nutrição e obesidade, definindo uma das características marcantes do processo de transição nutricional do país[7].

A transição epidemiológica no campo da nutrição representa uma abordagem específica de mudanças mais abrangentes no perfil de morbi-mortalidade que expressa, por sua vez, modificações mais gerais nos ecossistemas de vida coletiva – habitação e saneamento, hábitos alimentares, níveis de ocupação e renda, dinâmica demográfica, acesso e uso social das informações, escolaridade, utilização dos serviços de saúde, aquisição de novos estilos de vida e outros desdobramentos[7].

Desde 2006, o Ministério da Saúde passou a realizar sistematicamente a pesquisa denominada Vigitel – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Os dados são divulgados anualmente pelo ministério e revela um diagnóstico da saúde do brasileiro a partir de questionamentos sobre os hábitos da população, como tabagismo, consumo abusivo de bebidas alcoólicas, alimentação e atividade física, subsidiando ações de promoção da saúde e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis.

Os números mais recentes são da pesquisa Vigitel 2014[8], que coletou informações por meio de entrevistas telefônicas com aproximadamente 41 mil adultos, residentes nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, revelando que o índice de brasileiros acima do peso segue em crescimento no país. Nos últimos nove anos, desde que a pesquisa foi criada, o excesso de peso passou de 43% para 52,5%, atingindo mais da metade da população adulta e destes, 17,9% estão na categoria de obesidade. O excesso de peso é maior entre os homens – 56,5% contra 49,1% das mulheres. Já a taxa de obesidade não é muito diferente entre os dois gêneros – 17,9% entre o sexo masculino e 18,2% entre o sexo feminino.

Os maiores índices de excesso de peso foram encontrados em pessoas com idade entre 45 e 64 anos – 61% estão acima do peso. O estudo apontou ainda que pessoas com menor grau de escolaridade, que varia de zero a oito anos de estudo, registraram o maior índice de excesso de peso (58,9%). De acordo com o ministério, o excesso de peso é fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes e câncer, responsáveis por 72% dos óbitos no Brasil.

A informação nutricional é muito importante para evitar o aumento da prevalência dessas doenças. Em âmbito nacional e mundial, algumas medidas vêm sendo adotadas com esse objetivo. O Guia Alimentar para a População Brasileira foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde para prevenir as doenças crônico-degenerativas não transmissíveis, adequando orientações sobre alimentação e atividade física às novas diretrizes alimentares preconizadas em estratégias globais. Para obter a manutenção do peso saudável, redução do risco de doenças e melhoria da qualidade de vida, a alimentação saudável e a prática de atividade física regular são fundamentais[7]. O Ministério da Saúde, por meio da coordenação geral da Política de Alimentação e Nutrição (PNAN), elaborou esse guia com base em sugestões de diversos parceiros da rede nacional de alimentação e nutrição e de especialistas, além de ser submetido à consulta pública.

O Guia Alimentar para a População Brasileira[9] se constitui como instrumento para apoiar e incentivar práticas alimentares saudáveis no âmbito individual e coletivo, bem como para subsidiar políticas, programas e ações que visem a incentivar, apoiar, proteger e promover a saúde e a segurança alimentar e nutricional da população.

A diretriz de promoção da alimentação adequada e saudável compreende um conjunto de estratégias que objetivam proporcionar aos indivíduos e coletividades a realização de práticas alimentares apropriadas. Essa diretriz também é uma prioridade na Política Nacional de Promoção da Saúde e, como tal, configura-se como instrumento de apoio às ações de educação alimentar e nutricional no SUS.

O Guia é composto por um conjunto de informações e recomendações sobre alimentação que objetivam promover a saúde de pessoas, famílias e comunidades e da sociedade brasileira como um todo, evitando e prevenindo doenças. Em 2014, o guia foi revisado e reeditado, com a participação de profissionais da saúde, permitindo seu amplo debate por diversos setores da sociedade, que orientaram a construção do seu conteúdo. Sua segunda edição publicada pelo Ministério da Saúde (Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Básica) substituiu

a versão anterior de 2006, na qual havia a pirâmide alimentar como referência.

A seguir destacamos os principais focos do Guia, que pode ser encontrado na íntegra no *site* http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira.pdf.

Há descrição dos grupos de alimentos, como grupo dos cereais (arroz, milho, trigo, raízes e tubérculos, grupo dos feijões, grupo dos legumes e das verduras, das frutas, grupo das castanhas e nozes, grupo do leite e queijos, grupo das carnes e ovos, água, sendo que os mesmos poderão se multiplicar para a elaboração das diferentes refeições diárias: café da manhã, almoço, jantar e para as pequenas refeições.

O Guia descreve ainda fotos com exemplos de refeições saudáveis e opções para desjejum, almoço, lanches e jantar. Orienta a fazer pequenas refeições ao longo do dia além das refeições principais (café da manhã, almoço e jantar), pois algumas pessoas podem sentir necessidade. Crianças e adolescentes, por se encontrarem em fase de crescimento, usualmente precisam fazer uma ou mais refeições pequenas nos intervalos das refeições principais, mas isso pode ocorrer com pessoas em outras fases do curso da vida. Estas fotos ilustrativas são de grande importância, pois facilitam a compreensão da elaboração de refeições e pratos saudáveis de forma mais ilustrativa, garantindo melhor a adesão ao processo educativo (Figura 1).

De forma estruturada, o Guia é composto por cinco capítulos, que estão descritos resumidamente a seguir:

Capítulo 1 – descreve os princípios que nortearam sua elaboração. Esses princípios justificam a necessidade de um olhar abrangente sobre a alimentação, para além de nutrientes e alimentos; examinam a natureza das evidências sobre as quais o guia alimentar foi construído; consideram o impacto socioeconômico, cultural e ambiental das formas de produção e distribuição dos alimentos e o caráter dinâmico do sistema alimentar, dos padrões de alimentação e dos problemas de saúde relacionados à alimentação.

Capítulo 2 – enuncia recomendações sobre a escolha de alimentos. Quatro categorias de alimentos, definidas de acordo como tipo de processamento empregado na sua produção, são abrangidas pelas recomendações deste capítulo.

Alimentos in natura são obtidos diretamente de plantas ou de animais e não sofrem nenhuma alteração após deixar a natureza.

Alimentos minimamente processados correspondem a alimentos in natura que foram submetidos a processos de limpeza, remoção de partes não comestíveis ou indesejáveis, fracionamento, moagem, secagem, fermentação, pasteurização, refrigeração, congelamento e processos similares que não envolvam agregação de sal, açúcar, óleos, gorduras ou outras substâncias ao alimento original. Exemplos: arroz, feijão, leite, carne, farinha de milho e de trigo.

Alimentos processados são fabricados pela indústria com a adição de sal ou açúcar ou outra substância de uso culinário a alimentos in natura para torná-los duráveis e mais agradáveis ao paladar. Exemplos: legumes preservados em solução de sal; extrato ou concentrados de tomate; frutas em calda e frutas cristalizadas; carne seca; sardinha e atum enlatados; queijos; e pães feitos de farinha de trigo, leveduras, água e sal.

Alimentos ultraprocessados são formulações industriais feitas inteiramente ou majoritariamente de substâncias extraídas de alimentos (óleos, gorduras, açúcar, amido, proteínas), derivadas de constituintes de alimentos (gorduras hidrogenadas, amido modificado) ou sintetizadas em laboratório com base em matérias orgânicas como petróleo e carvão (corantes, aromatizantes, realçadores de sabor e vários tipos de aditivos usados para dotar os produtos de propriedades sensoriais atraentes). Exemplos: biscoitos, sorvetes, balas e guloseimas em geral, cereais açucarados, bolos e misturas para bolo, barras de cereal, sopas, macarrão e temperos 'instantâneos', molhos, salgadinhos "de pacote", refrescos e refrigerantes, iogurtes adoçados e aromatizados, bebidas energéticas, produtos congelados e prontos para aquecimento; extratos de carne de frango ou peixe empanados do tipo nuggets, salsichas e outros embutidos, pães de forma ou outros produtos panificados cujos ingredientes incluem substâncias como gordura vegetal hidrogenada, açúcar, amido, soro de leite, emulsificantes e outros aditivos.

A regra de ouro é "prefira alimentos *in natura* ou minimamente processados e preparações culinárias ao invés de alimentos ultraprocessados".

Figura 1. Composição do café da manhã, almoço e jantar de brasileiros selecionados entre aqueles que baseiam sua alimentação em alimentos in natura ou minimamente processados[7]. A: café da manhã – café com leite, tapioca e banana; B: almoço – salada de tomate, arroz, feijão, bife grelhado e salada de frutas; C: jantar: salada de folhas, macarrão e galeto.

Capítulo 3 – orienta sobre como combinar alimentos na forma de refeições consumidas por uma parcela substancial da população brasileira que ainda baseia sua alimentação em alimentos *in natura* ou minimamente processados e em preparações culinárias feitas com esses alimentos. Outras informações contidas são: como escolher alimentos, como conservar alimentos e como manipular alimentos.

Capítulo 4 – discute sobre o ato de comer e a comensalidade, abordando as circunstâncias – tempo e foco, espaço e companhia – que influenciam o aproveitamento dos alimentos e o prazer proporcionado pela alimentação. Fatores que influenciam a alimentação são passíveis de serem observados, segundo o Guia e são recomendáveis, tais como: Comer com regularidade e com atenção, comer em ambientes apropriados, ou seja, procurar comer sempre em locais limpos, confortáveis e tranquilos e onde não haja estímulos para o consumo de quantidades ilimitadas de alimentos. Comer em companhia sempre que possível, com familiares, amigos ou colegas de trabalho ou escola. Procurar compartilhar também as atividades domésticas que antecedem ou sucedem o consumo das refeições.

Capítulo 5 – examina fatores que podem ser obstáculos para a adesão das pessoas às recomendações deste guia – informação, oferta, custo, habilidades culinárias, tempo e publicidade – e propõe para sua superação a combinação de ações no plano pessoal e familiar e no plano do exercício da cidadania.

As recomendações do guia são oferecidas de forma sintetizada em "dez passos para uma alimentação adequada e saudável", como:

- Utilizar óleos, gorduras, sal e açúcar em pequenas quantidades ao temperar e cozinhar alimentos e criar preparações culinárias.
- Fazer de alimentos in natura ou minimamente processados a base de sua alimentação.
- Limitar o uso de alimentos processados, tais como: biscoitos recheados, "salgadinhos de pacote", refrigerantes e "macarrão instantâneo"; consumindo-os, em pequenas quantidades, como ingredientes de preparações culinárias ou como parte de refeições baseadas em alimentos in natura ou minimamente processados.
- Optar por água, leite e frutas no lugar de refrigerantes, bebidas lácteas e biscoitos recheados; não trocar ou substituir a "comida feita na hora" (caldos, sopas, saladas, molhos, arroz e feijão, macarronada, refogados de legumes e verduras, farofas, tortas) por produtos que dispensam preparação culinária ("sopas de pacote", "macarrão instantâneo", pratos congelados prontos para aquecer, sanduíches, frios e embutidos, maioneses e molhos industrializados, misturas prontas para bolo).

Na seção final são relacionadas sugestões de leituras adicionais que, organizadas por capítulos, aprofundam os temas abordados e discutidos no Guia.

Recomendações nutricionais

Sabe-se que, para manter um bom estado nutricional e reduzir o risco de surgimento de doenças crônicas não transmissíveis, é preciso manter um adequado estado nutricional. A avaliação do estado nutricional é uma das práticas clínicas fundamentais para estabelecer o diagnóstico nutricional de um indivíduo e a conduta dietoterapêutica a ser seguida. Um dos componentes da avaliação nutricional é a adequação do consumo alimentar, que é feita com base em valores de referência que constituem as estimativas das necessidades fisiológicas e metas de ingestão para os vários nutrientes. No Brasil, pela falta de estudos de base populacional sobre consumo alimentar, ainda não há valores de referência específicos para a população brasileira. Com isso, na prática, são utilizadas recomendações nutricionais baseadas em estudos realizados por órgãos internacionais competentes[10].

As recomendações nutricionais (*Recommended Dietary Allowances* – RDA) têm sido estabelecidas pelo Food and Nutrition Board – National Research Council, para a população norte-americana, desde 1941 e atualizadas periodicamente até a última versão em 1989[11]. A RDA é definida como conjunto dos valores de ingestão de nutrientes essenciais, suficientes para atender às necessidades de praticamente todos os indivíduos de uma população saudável[10].

A partir de 1997, novas diretrizes foram formuladas pelos comitês de especialistas do Food and Nutrition Board, Institute of Medicine da National Academy of Sciences dos Estados Unidos e do Health do Canadá, baseadas na expansão do conhecimento científico sobre o papel dos nutrientes na saúde humana. Surgiram então as *dietary reference intakes* (DRI) (ingestão dietética de referência) com o intuito de estabelecer um único conjunto de referências para ambos os países. A DRI incorporou a RDA, porém difere das publicações anteriores por ser mais abrangente, ao considerar não somente a ausência de sinais de deficiência, como também a redução do risco de doenças crônicas não transmissíveis e o limite máximo para prevenir riscos de efeitos adversos, caso a ingestão de vitaminas e minerais esteja acima das recomendações preconizadas na DRI, o que pode ocorrer em razão do consumo de alimentos, produtos nutricionais ou suplementos vitamínicos[12].

Definições

Dietary reference intakes (DRI) (ingestão dietética de referência)

A DRI constitui um conjunto de quatro conceitos de referência de ingestão de nutrientes, estabelecidos e usados para definição de rotulagem de alimentos, avaliação de alimentações e planejamento de orientação nutricional para indivíduos ou grupo de indivíduos saudáveis, segundo o estágio de vida e o gênero. A publicação completa dos oito volumes da DRI está disponível para consulta e aquisição no site www.nap.edu. A seguir, estão as definições dos valores de referência preconizados: *estimated average requirement* (EAR), *recommended dietary allowance* (RDA), *adequate intake* (AI) e *tolerable upper intake level* (UL)[12,13].

Estimated average requirement (EAR) (necessidade média estimada)

Trata-se do valor médio de ingestão diária estimada para atender às necessidades de 50% dos indivíduos saudáveis de um grupo em determinado estágio de vida e gênero. A EAR é utilizada no cálculo para estabelecer a RDA, assim como para avaliar a adequação e o planejamento da ingestão dietética de grupos populacionais[12,13].

Recommended dietary allowance (RDA) (ingestão dietética recomendada)

Considerada nível de ingestão diária, a RDA é a quantidade do nutriente suficiente para atender às necessidades de aproximadamente 97 a 98% dos indivíduos saudáveis de um grupo em determinado estágio de vida e de determinado gênero. Como visto anteriormente, a RDA é derivada matematicamente de dois desvios-padrão adicionados ao valor de EAR (necessidade média estimada), considerando uma curva normal de distribuição da necessidade do nutriente (RDA = EAR + 2DP). Se não houver dados suficientes para estimar o desvio-padrão da ingestão, assume-se um coeficiente de variação teórico de 10% para a maioria dos nutrientes. Nessa circunstância: RDA = 1,2 × EAR[12,13].

Adequate intake (AI) (ingestão adequada)

Caso não haja informação suficiente para estabelecer a EAR (necessidade média estimada) e, portanto, a RDA (ingestão dietética recomendada), foi proposto pelo Comitê de Especialistas um valor de AI que é baseado em estudos experimentais de ingestão ou derivado da média de ingestão do nutriente por um grupo de indivíduos aparentemente saudáveis. Na ausência da RDA, a AI é usada como meta de ingestão para indivíduos[12,13].

Tolerable upper intake level (UL) (nível de ingestão máxima tolerável)

O UL é o nível mais elevado de ingestão habitual do nutriente, que provavelmente não coloca em risco de efeitos adversos a maioria dos indivíduos em um determinado estágio de vida e gênero. O UL é baseado na ingestão total de um nutriente contido em um determinado alimento, na água e ou em suplementos. À medida que a ingestão ultrapassa o UL, aumenta o risco potencial de efeitos adversos. Na Figura 2, assinalam-se os componentes da DRI e as faixas de risco de inadequação e efeito adverso[12,13].

Não se pretende que o limite superior seja utilizado como nível de recomendação de ingestão, visto que o consumo de nutrientes por indivíduos saudáveis, em níveis superiores à RDA ou à AI, não traz benefícios. Na utilização do UL para averiguar a suspeita de ingestão excessiva do nutriente, os profissionais devem levar em conta vários parâmetros, tais como: fonte do nutriente, condição de saúde do indivíduo (p. ex., pacientes em estado crítico, com má absorção intestinal, neoplasia, desnutrição etc.) e período de tempo de ingestão habitual elevada do nutriente[14].

Para muitos nutrientes, existem dados insuficientes para determinar o UL. Isso não significa que não exista potencial para efeito adverso resultante da alta ingestão. Dessa forma, quando os dados sobre efeitos adversos forem limitados, cuidados devem ser observados para evitar toxicidade, observando-se dados clínicos e exame físico do indivíduo. Alguns nutrientes, como a cobalamina (vitamina B12), a biotina e o ácido pantotênico, não apresentam efeitos tóxicos relatados, pois o excesso eventualmente não utilizado pelo organismo é eficientemente eliminado na urina[14]. Nos Quadros 2 e 3, podem ser visualizadas as funções, as principais fontes alimentares e a toxicidade de vitaminas e minerais.

Aplicação da ingestão dietética de referência

As aplicações da ingestão dietética de referência (DRI) podem ser utilizadas para avaliar a adequação aparente ou o excesso de ingestão alimentar, bem como a quantidade de nutrientes suficiente para manter o bom estado nutricional. Entretanto, essas recomendações não servem para avaliar precisamente a adequação de alimentações de indivíduos, nem para identificar o estado nutricional exato[13].

Para avaliação do consumo alimentar, é necessário, inicialmente, estabelecer a ingestão habitual do indivíduo e, em seguida, confrontá-la com as necessidades deste. A ingestão habitual é definida como a média de ingestão do nutriente por um longo período de tempo. Para estabelecer a ingestão de nutrientes, devem ser utilizados métodos de inquérito alimentar, sendo os mais indicados os registros alimentares de no mínimo três dias e o recordatório de 24 horas, que são técnicas habitualmente utilizadas na anamnese alimentar pelo nutricionista. Em seguida, tabelas confiáveis de composição de alimentos ou programas de computador disponíveis podem ser usados no cálculo dos inquéritos alimentares, a fim de obter a média dos valores de ingestão de cada nutriente[15-19]. A melhor estimativa da ingestão do nutriente pelo indivíduo é dada pela média de vários dias de consumo dietético obtido pelos métodos citados, uma vez que leva em consideração a variabilidade individual[10].

Figura 2. A ingestão dietética de referência (DRI) leva em consideração a necessidade média estimada (EAR), a ingestão dietética recomendada (RDA) e o nível de ingestão máxima tolerável (UL). Na falta da RDA, a ingestão adequada (AI) poderá ser usada[5].

Quadro 2. Funções, fontes alimentares e eventual toxicidade de vitaminas[14]

Nutriente	Função	Principais fontes alimentares	Toxicidade
Vitamina A (RDA/UL)	Manutenção dos tecidos e epitélios, formação do pigmento visual, diferenciação celular	Leite integral, vegetais amarelo-alaranjados e verde-escuros, frutas	Distúrbios gastrintestinais, perda de peso
Vitamina D (AI/UL)	Transporte e absorção de cálcio e fósforo intestinal, manutenção da massa óssea	Óleo de peixe, fígado, ovos, alimentos fortificados	Distúrbios gastrintestinais, hipercalcemia
Vitamina E (RDA/UL)	Proteção à membrana celular contra oxidação, conservação da estrutura das membranas celulares	Óleos vegetais, germe de trigo, verduras verde-escuras, carne	Aumento do tempo de coagulação sanguínea
Vitamina K (AI)	Favorece a coagulação	Verduras verde-escuras, fígado, óleo, margarina	Anemia hemolítica, baixo peso em crianças
Vitamina B1 – tiamina (RDA)	Decarboxilação, coenzima no metabolismo de carboidratos e aminoácidos	Fígado, grãos integrais, legumes	Efeitos desconhecidos em consumo excessivo oral
Vitamina B2 – riboflavina (RDA)	Coenzima, respiração celular, metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas	Leite, carnes, grãos enriquecidos	Relativamente não tóxica, porém cuidado com suplementos
Niacina (RDA/UL)	Coenzima, biossíntese de ácidos graxos, esteroides, produção de ATP, metabolismo energético	Carnes, grãos integrais, peixe, amendoim, produtos lácteos	Doses elevadas de ácido nicotínico produzem vasodilatação cutânea e irritação gastrintestinal
Vitamina B6 – piridoxina (RDA/UL)	Coenzima no metabolismo de aminoácidos e transporte	Carne, grãos integrais, peixe	Neuropatia, anormalidade no sistema nervoso central
Ácido fólico (RDA/UL)	Síntese de purinas, colina e metionina, previne anemia megaloblástica, síntese de DNA	Fígado, folhas verdes, grãos integrais	Pode mascarar a deficiência de B12
Vitamina B12 – cobalamina (RDA)	Coenzima no metabolismo de ácidos nucleicos, previne anemia megaloblástica	Proteína animal, carnes, leite, ovos, cereais enriquecidos	Não tóxica em efeitos relatados, excesso eliminado pela urina
Biotina (AI)	Auxilia no metabolismo de proteínas e lipídios	Ovos, grãos integrais, nozes, fígado	Não tóxica em efeitos relatados, excesso eliminado pela urina
Ácido pantotênico (AI)	Age no metabolismo dos macro-nutrientes para produzir energia	Fígado, cereais, leite, legumes	Não tóxica em efeitos relatados, excesso eliminado pela urina
Colina (AI/UL)	Precursora da acetilcolina e fosfolipídeos	Fígado, frutas	Sudorese excessiva
Vitamina C (RDA/UL)	Formação de colágeno, antioxidante, metabolismo de tirosina	Frutas cítricas, espinafre	Distúrbios gastrintestinais em crianças; em pacientes renais, cuidados com doses elevadas

Considera-se a necessidade nutricional o menor valor de ingestão continuado do nutriente que mantém o estado de nutrição de um indivíduo, avaliado segundo um dado critério de adequação nutricional. Como não existem métodos capazes de identificar a real necessidade nutricional do indivíduo, sugere-se a necessidade média estimada (EAR) como melhor forma para estimar as necessidades nutricionais individuais[13].

De forma simplificada, considera-se que a ingestão de um nutriente possivelmente está inadequada quando estiver menor que a EAR ou entre a EAR e a RDA (ingestão dietética recomendada), podendo ser aumentada. Em contrapartida, a ingestão está provavelmente adequada quando, na avaliação de vários dias, a média for igual ou superior à RDA ou quando, na avaliação de poucos dias, a ingestão for muito superior à RDA (Figura 2)[5].

A equação que demonstra essa ideia de adequação da ingestão de acordo com as necessidades é a diferença entre a ingestão habitual e a mediana da necessidade, conforme demonstrado a seguir:

$$D = Mi - EAR$$

O "D" significa a diferença, "Mi", a média de ingestão observada, e "EAR", a mediana da necessidade do estágio de vida e gênero a que o indivíduo pertence. Se a diferença for grande e positiva, ou seja, a ingestão observada é maior que a mediana da necessidade, é provável que a ingestão do indivíduo esteja adequada. No entanto, se a diferença for grande e negativa, é provável que a ingestão esteja inadequada[12].

Quando a EAR para o nutriente não estiver disponível e somente o valor de AI constar nas tabelas de recomendação, a abordagem descrita anteriormente não pode ser aplicada. Sendo assim, a comparação da ingestão habitual com a AI permite concluir apenas se a ingestão excede ou não a AI. Na prática, uma interpretação qualitativa pode ser realizada conforme sugere o Quadro 4[12,13].

Para os nutrientes com UL determinado, é possível avaliar a probabilidade de risco de efeitos adversos quando a ingestão do nutriente for muito elevada. Da mesma maneira que para a AI, uma interpretação qualitativa pode ser feita na análise da ingestão em relação ao UL de um nutriente em questão, conforme descreve o Quadro 5[12,13].

Instruções mais detalhadas da sequência de cálculos para aplicação da DRI podem ser obtidas na publicação original disponível na internet, como citado anteriormente.

A escolha do valor de referência apropriado difere para indivíduos e grupos saudáveis, o que pode ser observado no Quadro 6[5].

Considerações finais

Como não há dados atualizados de inquéritos alimentares da população brasileira, a DRI representa as recomendações de nutrientes mais recentes e reconhecidas internacionalmente. Deve-se ressaltar, contudo, que a aplicação da DRI no meio médico apresenta limitações, visto que elas se baseiam nas necessidades de norte-americanos e canadenses. Portanto, recomenda-se a avaliação nutricional global do indivíduo, incluindo parâmetros antropométricos, clínicos e laboratoriais, além de dados do consumo alimentar[10,12,13].

A avaliação do consumo dietético de forma qualitativa e quantitativa por profissional capacitado é importante como indicador indireto do estado nutricional, pois, além de promover mudanças no comportamento alimentar, pode auxiliar na diminuição do risco de morbidade e melhorar a qualidade de vida[10].

Todos os valores de referência de EAR, RDA, AI e UL para energia, macro e micronutrientes, fibras alimentares e água, divididos segundo estágio de vida e gênero, podem ser consultados nas Tabelas 1 a 9, sendo esta última atualizada em 2010, referente à recomendação de cálcio e vitamina D[25].

Recomenda-se, portanto, que, na elaboração de planos alimentares à população, sejam considerados aspectos qualitativos e quantitativos, observando-se as recomendações nutricionais existentes e a adoção das orientações e diretrizes dos guias alimentares para uma vida saudável, a fim de evitar deficiências ou excessos que possam originar distúrbios nutricionais e até a ocorrência de doenças.

Quadro 3. Funções, fontes alimentares e eventual toxicidade de minerais[14]

Nutriente	Função	Principais fontes alimentares	Toxicidade
Cálcio (AI/UL)	Essencial para os ossos e os dentes, manutenção da contração muscular, transmissão nervosa	Leite, queijo, iogurte	Hipercalcemia, obstipação, hipotensão, fraqueza muscular
Magnésio (RDA/UL)	Produção de energia, síntese de lipídios e proteína, formação de ureia, transmissão e atividade neuromuscular, relaxamento	Nozes, legumes, soja e frutos do mar	Hipocalcemia transitória
Manganês (AI/UL)	Síntese de mucopolissacáride, formação de colágeno, ureia, síntese de ácidos graxos e colesterol	Fígado, lentilha, espinafre, nozes, feijão	Consumo excessivo interfere na absorção de ferro
Fósforo (RDA/UL)	Componente da estrutura celular, fundamental para o crescimento, a manutenção e a reparação de tecidos	Carnes, leite, queijo, nozes e peixe	Interfere na absorção do cálcio
Selênio (RDA/UL)	Sistemas enzimáticos, cofator em peroxidação de hidrogênio	Fígado, carnes, frutos do mar, vegetais, nozes	Interfere no metabolismo do enxofre, inibe algumas enzimas
Zinco (RDA/UL)	Cofator em mais de vinte reações enzimáticas, regula expressão gênica e atividade imunológica	Ostras, leite, carne, ovos	Anemia, deficiência de cobre
Ferro (RDA/UL)	Componente da hemoglobina, mioglobina e enzimas, reservatório de oxigênio	Fígado, carnes, feijão e alimentos enriquecidos	Hemossiderose, pode associar-se ao câncer de cólon e à formação de radicais livres
Cobre (RDA/UL)	Cofator em sistemas enzimáticos	Carne, frutos do mar, nozes	Anemia hemolítica, hemoglobina, distúrbios gastrintestinais
Cromo (AI/UL)	Potencializa a ação da insulina, regula expressão gênica	Cereais, carnes, queijos	Concentração excessiva pode inibir a ação da insulina
Flúor (AI/UL)	Essencial para os dentes e os ossos	Carne, frutos do mar, peixes	Fluorose dental

Quadro 4. Interpretação qualitativa da adequação da ingestão em relação à ingestão adequada (AI)[12,13]

Ingestão em relação à AI	Interpretação qualitativa sugerida
Maior ou igual ao valor da AI	A ingestão média provavelmente está adequada se avaliada por um grande número de dias
Menor ou igual ao valor da AI	A adequação da ingestão não pode ser determinada

Quadro 5. Interpretação qualitativa da adequação da ingestão em relação ao nível de ingestão máxima tolerável (UL)[12,13]

Ingestão em relação ao UL	Interpretação qualitativa sugerida
Maior ou igual ao valor do UL	Risco potencial de efeitos adversos se a ingestão observada incluiu um grande número de dias
Menor ou igual ao valor do UL	A ingestão provavelmente é segura se observada por um grande número de dias

Quadro 6. Aplicação da ingestão dietética de referência (DRI) para indivíduos e grupos saudáveis[5]

Tipo de uso	Individual	Grupo
Planejamento	**RDA:** meta de ingestão **AI:** meta de ingestão **UL:** utilizada como um guia para limitar o consumo de nutrientes, uma vez que a ingestão crônica de quantidades elevadas pode aumentar o risco de efeitos adversos	**EAR:** utilizada em conjunto com a medida de variabilidade da ingestão do grupo para estabelecer metas para o consumo médio de uma população específica
Avaliação	**EAR:** utilizada para verificar a possibilidade de inadequação do consumo observado, no entanto, a avaliação mais precisa do estado nutricional requer o uso de indicadores bioquímicos, clínicos e/ou antropométricos **AI:** uma ingestão nesse nível tem baixa probabilidade de inadequação **UL:** utilizado para verificar a possibilidade de consumo excessivo; uma ingestão acima desse nível tem risco de efeitos adversos, no entanto a avaliação mais precisa do estado nutricional requer o uso de indicadores bioquímicos, clínicos e/ou antropométricos	**EAR:** utilizada para estimar a frequência de ingestões inadequadas em determinado grupo **AI:** uma ingestão média nesse nível implica baixa frequência de inadequação **UL:** utilizado para estimar a frequência de níveis de ingestão sujeitos a risco de efeitos adversos

AI: ingestão adequada; EAR: necessidade média estimada; RDA: ingestão dietética recomendada; UL: nível de ingestão máxima tolerável.

Tabela 1. Gasto energético estimado (GEE) para homens e mulheres de 30 anos[a] [20]

Altura (m)	NAF[b]	Peso (kg) 18,5 kg/m²	Peso (kg) 24,99 kg/m²	GEE, homens[c] (kcal/d)		GEE, mulheres[c] (kcal/d)	
				18,5 kg/m²	24,99 kg/m²	18,5 kg/m²	24,99 kg/m²
1,50	Sedentário	41,6	56,2	1.848	2.080	1.625	1.762
	Pouco ativo			2.009	2.267	1.803	1.956
	Ativo			2.215	2.506	2.025	2.198
	Muito ativo			2.554	2.898	2.291	2.489
1,65	Sedentário	50,4	68,0	2.068	2.349	1.816	1.982
	Pouco ativo			2.254	2.566	2.016	2.202
	Ativo			2.490	2.842	2.267	2.477
	Muito ativo			2.880	3.296	2.567	2.807
1,80	Sedentário	59,9	81,0	2.301	2.635	2.015	2.211
	Pouco ativo			2.513	2.884	2.239	2.459
	Ativo			2.782	3.200	2.519	2.769
	Muito ativo			3.225	3.720	2.855	3.141

[a] Para cada ano abaixo de 30, adicionar 7 kcal/dia para mulheres e 10 kcal/dia para homens; para cada ano acima de 30, subtrair 7 kcal/dia para mulheres e 10 kcal/dia para homens.
[b] NAF = nível de atividade física.
[c] Derivado das seguintes equações de regressão baseadas em dados de água duplamente marcada:
homem adulto: GEE = 662 - 9,53 x idade (anos) + NA x (15,91 x peso [kg] + 539,6 x altura [m])
mulher adulta: GEE = 354 - 6,91 x idade (anos) + NA x (9,36 x peso [kg] + 726 x altura [m])
Em que NA refere-se ao coeficiente para NAF:
NAF: GET/GEB
NA: 1 se NAF ≥ 1,0 < 1,4 (sedentário); NA: 1,12 se NAF ≥ 1,4 < 1,6 (pouco ativo); NA: 1,27 se NAF ≥ 1,6 < 1,9 (ativo); NA: 1,45 se NAF ≥ 1,9 < 2,5 (muito ativo).

Tabela 2. Porcentagem de macronutrientes segundo estágio de vida[20]

Estágios de vida		CHO (%)	LIP (%)	ω-6 (%)	ω-3 (%)	PTN (%)
Crianças	1-3a	45 a 65	30 a 40	5 a 10	0,6 a 1,2	5 a 20
	4-18a	45 a 65	25 a 35	5 a 10	0,6 a 1,2	10 a 30
Adultos		45 a 65	20 a 35	5 a 10	0,6 a 1,2	10 a 35

a: anos.

Tabela 3. Valores de ingestão dietética de referência (DRI) de macronutrientes, água e fibras[20]

Estágios de vida		Água[a] (L/dia)	CHO (g/dia)	Fibras (g/dia)	LIP (g/dia)	ω-6 (g/dia)	ω-3 (g/dia)	PTN[b] (g/dia)
Lactentes	0-6m	0,7	60	ND	31	4,4	0,5	9,1
	7-12m	0,8	95	ND	30	4,6	0,5	**11**
Crianças	1-3a	1,3	**130**	19	ND	7	0,7	**13**
	4-8a	1,7	**130**	25	ND	10	0,9	**19**
Masculino	9-13a	2,4	**130**	31	ND	12	1,2	**34**
	14-18a	3,3	**130**	38	ND	16	1,6	**52**
	19-30a	3,7	**130**	38	ND	17	1,6	**56**
	31-50a	3,7	**130**	38	ND	17	1,6	**56**
	51-70a	3,7	**130**	30	ND	14	1,6	**56**
	> 70a	3,7	**130**	30	ND	14	1,6	**56**
Feminino	9-13a	2,1	**130**	26	ND	10	1	**34**
	14-18a	2,3	**130**	26	ND	11	1,1	**46**
	19-30a	2,7	**130**	25	ND	12	1,1	**46**
	31-50a	2,7	**130**	25	ND	12	1,1	**46**
	51-70a	2,7	**130**	21	ND	11	1,1	**46**
	> 70a	2,7	**130**	21	ND	11	1,1	**46**
Gestação	14-18a	3	**175**	28	ND	13	1,4	**71**
	19-30a	3	**175**	28	ND	13	1,4	**71**
	31-50a	3	**175**	28	ND	13	1,4	**71**
Lactação	14-18a	3,8	**210**	29	ND	13	1,3	**71**
	19-30a	3,8	**210**	29	ND	13	1,3	**71**
	31-50a	3,8	**210**	29	ND	13	1,3	**71**

Nota: valores em negrito representam RDA e os demais AI.
ND: não determinado; m: meses; a: anos.
[a] Água total, incluindo a contida em alimentos e bebidas.
[b] Baseado em 0,8 g/kg de peso corporal.

Tabela 4. Necessidade média estimada (EAR) de vitaminas e minerais[21-24]

Estágios de vida		Vit. A (mcg/dia)	Vit. C (mg/dia)	Vit. E (mg/dia)	Vit. B1 (mg/dia)	Vit. B2 (mg/dia)	Nia (mg/dia)	Vit. B6 (mg/dia)	Folato (mcg/dia)	Vit. B12 (mcg/dia)	Cu (mcg/dia)	I (mcg/dia)	Fe (mg/dia)	Mg (mg/dia)	P (mg/dia)	Se (mcg/dia)	Zn (mg/dia)	Mo (mcg/dia)
Lactentes	7-12m	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	6,9	ND	ND	ND	2,5	ND
Crianças	1-3a	210	13	5	0,4	0,4	5	0,4	120	0,7	260	65	3	65	380	17	2,5	13
	4-8a	275	22	6	0,5	0,5	6	0,5	160	1	340	65	4,1	110	405	23	4	17
Masculino	9-13a	445	39	9	0,7	0,8	9	0,8	250	1,5	540	73	5,9	200	1.055	35	7	26
	14-18a	630	63	12	1	1,1	12	1,1	330	2	685	95	7	340	1.055	45	8,5	33
	19-30a	625	75	12	1	1,1	12	1,1	320	2	700	95	7	330	580	45	9,4	34
	31-50a	625	75	12	1	1,1	12	1,1	320	2	700	95	6	350	580	45	9,4	34
	51-70a	625	75	12	1	1,1	12	1,4	320	2	700	95	6	350	580	45	9,4	34
	> 70a	625	75	12	1	1,1	12	1,4	320	2	700	95	6	350	580	45	9,4	34
Feminino	9-13a	420	39	9	0,7	0,8	9	0,8	250	1,5	540	73	5,7	200	1.055	35	7	26
	14-18a	485	56	12	0,9	0,9	11	1	330	2	685	95	7,9	300	1.055	45	7,3	33
	19-30a	500	60	12	0,9	0,9	11	1,1	320	2	700	95	8,1	255	580	45	6,8	34
	31-50a	500	60	12	0,9	0,9	11	1,1	320	2	700	95	8,1	265	580	45	6,8	34
	51-70a	500	60	12	0,9	0,9	11	1,3	320	2	700	95	5	265	580	45	6,8	34
	> 70a	500	60	12	0,9	0,9	11	1,3	320	2	700	95	5	265	580	45	6,8	34
Gestação	14-18a	530	66	12	1,2	1,2	14	1,6	520	2,2	785	160	23	335	1.055	49	10,5	40
	19-30a	550	70	12	1,2	1,2	14	1,6	520	2,2	800	160	22	290	580	49	9,5	40
	31-50a	550	70	12	1,2	1,2	14	1,6	520	2,2	800	160	22	300	580	49	9,5	40
Lactação	14-18a	885	96	16	1,2	1,3	13	1,7	450	2,4	985	209	7	300	1.055	59	10,9	35
	19-30a	900	100	16	1,2	1,3	13	1,7	450	2,4	1.000	209	6,5	255	580	59	10,4	36
	31-50a	900	100	16	1,2	1,3	13	1,7	450	2,4	1.000	209	6,5	265	580	59	10,4	36

a: anos; m: meses; ND: não determinado.

Tabela 5. Valores de ingestão dietética de referência (DRI) de vitaminas[21-24]

Estágios de vida		Vit. A (mcg/dia)	Vit. C (mg/dia)	Vit. E (mg/dia)	Vit. K (mcg/dia)	Vit. B1 (mg/dia)	Vit. B2 (mg/dia)	Nia (mg/dia)	Vit. B6 (mg/dia)	Folato (mcg/dia)	Vit. B12 (mcg/dia)	Ác. pant. (mg/dia)	Biotina (mcg/dia)	Colina (mg/dia)
Lactentes	0-6m	400	40	4	2,0	0,2	0,3	2	0,1	65	0,4	1,7	5	125
	7-12m	500	50	5	2,5	0,3	0,4	4	0,3	80	0,5	1,8	6	150
Crianças	1-3a	**300**	**15**	**6**	30	**0,5**	**0,5**	**6**	**0,5**	**150**	**0,9**	2	8	200
	4-8a	**400**	**25**	**7**	55	**0,6**	**0,6**	**8**	**0,6**	**200**	**1,2**	3	12	250
Masculino	9-13a	**600**	**45**	**11**	60	**0,9**	**0,9**	**12**	**1**	**300**	**1,8**	4	20	375
	14-18a	**900**	**75**	**15**	75	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,3**	**400**	**2,4**	5	25	550
	19-30a	**900**	**90**	**15**	120	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,3**	**400**	**2,4**	5	30	550
	31-50a	**900**	**90**	**15**	120	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,3**	**400**	**2,4**	5	30	550
	51-70a	**900**	**90**	**15**	120	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,7**	**400**	**2,4**	5	30	550
	> 70a	**900**	**90**	**15**	120	**1,2**	**1,3**	**16**	**1,7**	**400**	**2,4**	5	30	550
Feminino	9-13a	**600**	**45**	**11**	60	**0,9**	**0,9**	**12**	**1,0**	**300**	**1,8**	4	20	375
	14-18a	**700**	**65**	**15**	75	**1**	**1**	**14**	**1,2**	**400**	**2,4**	5	25	400
	19-30a	**700**	**75**	**15**	90	**1,1**	**1,1**	**14**	**1,3**	**400**	**2,4**	5	30	425
	31-50a	**700**	**75**	**15**	90	**1,1**	**1,1**	**14**	**1,3**	**400**	**2,4**	5	30	425
	51-70a	**700**	**75**	**15**	90	**1,1**	**1,1**	**14**	**1,5**	**400**	**2,4**	5	30	425
	> 70a	**700**	**75**	**15**	90	**1,1**	**1,1**	**14**	**1,5**	**400**	**2,4**	5	30	425
Gestação	14-18a	**750**	**80**	**15**	75	**1,4**	**1,4**	**18**	**1,9**	**600**	**2,6**	6	30	450
	19-30a	**770**	**85**	**15**	90	**1,4**	**1,4**	**18**	**1,9**	**600**	**2,6**	6	30	450
	31-50a	**770**	**85**	**15**	90	**1,4**	**1,4**	**18**	**1,9**	**600**	**2,6**	6	30	450
Lactação	14-18a	**1.200**	**115**	**19**	75	**1,4**	**1,6**	**17**	**2**	**500**	**2,8**	7	35	550
	19-30a	**1.300**	**120**	**19**	90	**1,4**	**1,6**	**17**	**2**	**500**	**2,8**	7	35	550
	31-50a	**1.300**	**120**	**19**	90	**1,4**	**1,6**	**17**	**2**	**500**	**2,8**	7	35	550

Nota: valores em negrito representam RDA e os demais AI.
a: anos; m: meses.

Tabela 6. Valores de ingestão dietética de referência (DRI) de minerais[21,23,24]

Estágios de vida		Cr (mcg/dia)	Cu (mcg/dia)	I (mcg/dia)	Fe (mg/dia)	Mg (mg/dia)	Mn (mg/dia)	P (mg/dia)	Se (mcg/dia)	Zn (mg/dia)	K (g/dia)	Na (g/dia)	Cl (g/dia)
Lactentes	0-6m	0,2	200	110	0,27	30	0,003	100	15	2	0,4	0,12	0,18
	7-12m	5,5	220	130	**11**	75	0,6	275	20	**3**	0,7	0,37	1,57
Crianças	1-3a	11	**340**	**90**	**7**	**80**	1,2	**460**	**20**	**3**	3,0	1	1,5
	4-8a	15	**440**	**90**	**10**	**130**	1,5	**500**	**30**	**5**	3,8	1,2	1,9
Masculino	9-13a	25	**700**	**120**	**8**	**240**	1,9	**1.250**	**40**	**8**	4,5	1,5	2,3
	14-18a	35	**890**	**150**	**11**	**410**	2,2	**1.250**	**55**	**11**	4,7	1,5	2,3
	19-30a	35	**900**	**150**	**8**	**400**	2,3	**700**	**55**	**11**	4,7	1,5	2,3
	31-50a	35	**900**	**150**	**8**	**420**	2,3	**700**	**55**	**11**	4,7	1,5	2,3
	51-70a	30	**900**	**150**	**8**	**420**	2,3	**700**	**55**	**11**	4,7	1,3	2
	>70a	30	**900**	**150**	**8**	**420**	2,3	**700**	**55**	**11**	4,7	1,2	1,8
Feminino	9-13a	21	**700**	**120**	**8**	**240**	1,6	**1.250**	**40**	**8**	4,5	1,5	2,3
	14-18a	24	**890**	**150**	**15**	**360**	1,6	**1.250**	**55**	**9**	4,7	1,5	2,3
	19-30a	25	**900**	**150**	**18**	**310**	1,8	**700**	**55**	**8**	4,7	1,5	2,3
	31-50a	25	**900**	**150**	**18**	**320**	1,8	**700**	**55**	**8**	4,7	1,5	2,3
	51-70a	20	**900**	**150**	**8**	**320**	1,8	**700**	**55**	**8**	4,7	1,3	2
	>70a	20	**900**	**150**	**8**	**320**	1,8	**700**	**55**	**8**	4,7	1,2	1,8
Gestação	14-18a	29	**1.000**	**220**	**27**	**400**	2	**1.250**	**60**	**12**	4,7	1,5	2,3
	19-30a	30	**1.000**	**220**	**27**	**350**	2	**700**	**60**	**11**	4,7	1,5	2,3
	31-50a	30	**1.000**	**220**	**27**	**360**	2	**700**	**60**	**11**	4,7	1,5	2,3
Lactação	14-18a	44	**1.300**	**290**	**10**	**360**	2,6	**1.250**	**70**	**13**	5,1	1,5	2,3
	19-30a	45	**1.300**	**290**	**9**	**310**	2,6	**700**	**70**	**12**	5,1	1,5	2,3
	31-50a	45	**1.300**	**290**	**9**	**320**	2,6	**700**	**70**	**12**	5,1	1,5	2,3

Nota: valores em negrito representam RDA e os demais AI.
a: anos; m: meses.

Tabela 7. Nível de ingestão máxima tolerável (UL) de vitaminas[21-24]

Estágios de vida		Vit. A (mcg/dia)	Vit. C (mg/dia)	Vit. E (mg/dia)	Vit. K (mcg/dia)	Vit. B1 (mg/dia)	Vit. B2 (mg/dia)	Nia (mg/d)	Vit. B6 (mg/dia)	Folato (mcg/dia)	Vit. B12 (mcg/dia)	Ác. pant. (mg/dia)	Biotina (mcg/dia)	Colina (mg/dia)
Lactentes	0-6m	600	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	7-12m	600	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Crianças	1-3a	600	400	200	ND	ND	ND	10	30	300	ND	ND	ND	1
	4-8a	900	650	300	ND	ND	ND	15	40	400	ND	ND	ND	1
Masculino/ Feminino	9-13a	1.700	1.200	600	ND	ND	ND	20	60	600	ND	ND	ND	2
	14-18a	2.800	1.800	800	ND	ND	ND	30	80	800	ND	ND	ND	3
	19-70a	3.000	2.000	1.000	ND	ND	ND	35	100	1.000	ND	ND	ND	3,5
	> 70a	3.000	2.000	1.000	ND	ND	ND	35	100	1.000	ND	ND	ND	3,5
Gestação	14-18a	2.800	1.800	800	ND	ND	ND	30	80	800	ND	ND	ND	3
	19-50a	3.000	2.000	1.000	ND	ND	ND	35	100	1.000	ND	ND	ND	3,5
Lactação	14-18a	2.800	1.800	800	ND	ND	ND	30	80	800	ND	ND	ND	3
	19-50a	3.000	2.000	1.000	ND	ND	ND	35	100	1.000	ND	ND	ND	3,5

a: anos; m: meses; ND: não determinado.

Tabela 8. Nível de ingestão máxima tolerável (UL) de minerais[21,23,24]

Estágios de vida		Cr (mcg/dia)	Cu (mcg/dia)	I (mcg/dia)	Fe (mg/dia)	Mg (mg/dia)	Mn (mg/dia)	P (mg/dia)	Se (mcg/dia)	Zn (mg/dia)	K (g/dia)	Na (g/dia)	Cl (g/dia)
Lactentes	0-6m	ND	ND	ND	40	ND	ND	ND	45	4	ND	ND	ND
	7-12m	ND	ND	ND	40	ND	ND	ND	60	5	ND	ND	ND
Crianças	1-3a	ND	1.000	200	40	65	2	3	90	7	ND	1,5	2,3
	4-8a	ND	3.000	300	40	110	3	3	150	12	ND	1,9	2,9
Masculino/ Feminino	9-13a	ND	5.000	600	40	350	6	4	280	23	ND	2,2	3,4
	14-18a	ND	8.000	900	45	350	9	4	400	34	ND	2,3	3,6
	19-70a	ND	10.000	1.100	45	350	11	4	400	40	ND	2,3	3,6
	> 70a	ND	10.000	1.100	45	350	11	3	400	40	ND	2,3	3,6
Gestação	14-18a	ND	8.000	900	45	350	9	3,5	400	34	ND	2,3	3,6
	19-50a	ND	10.000	1.100	45	350	11	3,5	400	40	ND	2,3	3,6
Lactação	14-18a	ND	8.000	900	45	350	9	4	400	34	ND	2,3	3,6
	19-50a	ND	10.000	1.100	45	350	11	4	400	40	ND	2,3	3,6

a: anos; m: meses; ND: não determinado.

Tabela 9. Necessidade média estimada (EAR), nível de ingestão dietética de referência (DRI) e nível máximo tolerável (UL) para o mineral cálcio e a vitamina D[25]

Nutriente	Cálcio			Vitamina D		
Faixas etárias	**EAR (mg/dia)**	**DRI (mg/dia)**	**UL (mg/dia)**	**EAR (IU/dia)**	**DRI (UI/dia)**	**UL (UI/dia)**
Lactentes 0 a 6 meses	*	*	1.000	**	**	1.000
Lactentes 6 a 12 meses	*	*	1.500	**	**	1.500
Crianças 1 a 3 anos	500	700	2.500	400	600	2.500
Crianças 4 a 8 anos	800	1.000	2.500	400	600	3.000
Crianças 9 a 13 anos	1.100	1.300	3.000	400	600	4.000
14 a 18 anos	1.100	1.300	3.000	400	600	4.000
19 a 30 anos	800	1.000	2.500	400	600	4.000
31 a 50 anos	800	1.000	2.500	400	600	4.000
Masculino 51 a 70 anos	800	1.000	2.000	400	600	4.000
Feminino 51 a 70 anos	1.000	1.200	2.000	400	600	4.000
>70 anos	1.000	1.200	2.000	400	800	4.000
Gravidez/lactação 14 a 18 anos	1.100	1.300	3.000	400	600	4.000
Gravidez/lactação 14 a 18 anos e 19 a 50 anos	800	1.000	2.500	400	600	4.000

* Com relação a lactentes, a ingestão adequada é de 200 mg/dia para 0 a 6 meses de idade e 260 mg/dia para 6 a 12 meses de idade.
** Com relação a lactentes, a ingestão adequada é de 400 UI/dia para 0 a 6 meses de idade e 400 UI/dia para 6 a 12 meses de idade.

Referências bibliográficas

1. Fisberg RM, Villar BS, Colucci ACA, Philippi ST. Alimentação equilibrada na promoção da saúde. In: Cuppari L. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar – Nutrição clínica no adulto. Barueri: Manole; 2002. p. 47-54.
2. Shils ME, Olson JA, Shike M. Modern nutrition in health and diseases. 8.ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994.
3. Philippi ST. Educação nutricional e pirâmide alimentar. In: Philipi Jr A, Pelicioni MCF. Educação ambiental e sustentabilidade. Barueri: Manole; 2004. p. 813-25.
4. Philipi ST, Latterza AR, Cruz ATR, Ribeiro LC. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos. Rev Nutr. 1999;12(1):65-80.
5. Franceschini SCC, Priore SE, Euclydes MP. Necessidades de recomendações de nutrientes. In: Cuppari L. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar – nutrição clínica no adulto. Barueri: Manole; 2002. p. 3-26.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Secretaria de Atenção Básica. Glossário temático: alimentação e nutrição. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
7. Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 19(Sup. 1):S181-S191, 2003.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2014: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014 . Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira.pdf
10. Marchioni DML, Slater B, Fisberg RM. Aplicação das dietary reference intakes na avaliação da ingestão de nutrientes para indivíduos. Rev Nutr. 2004; 17(2):207-16.
11. National Research Council – NRC. Recommended dietary allowances. 10.ed. Washington: National Academy; 1989.
12. International Life Sciences Institute – ILSI. Usos e aplicações das dietary reference intakes (DRI). Brasil; 2001.
13. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes (DRIs): applications in dietary assessment. Washington: National Academy; 2003.
14. Fisberg MR, Vilar BS, Marchiori DML, Martini LA. New dietary recommendations. Artigo de revisão. Rev Bras Nut Clin. 2003;18(2):81-6.
15. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA). Projeto Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO): objetivos e plano de ação. [Apresentado no workshop Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO; 2000 ago 13-15; Campinas, Brasil.
16. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2006. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 19. Nutrient Data Laboratory Home Page. Disponível em: http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl.
17. Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental/BRASILFOODS (1998). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos–USP. Versão 4.1. Disponível em: http://www.fcf.usp.br/tabela. Acesso em: 22 março 2007.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estudo da Despesa Familiar. Tabela de Composição de Alimentos. Rio de Janeiro: IBGE; 1977. 216p.
19. Unifesp. Escola Paulista de Medicina. [Programa de computador]. Versão 2,5: programa de apoio à decisão em nutrição para cálculo de dietas, NUTWIN. São Paulo: Unifesp; 1995.
20. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes (DRI): for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. Washington: National Academy; 2002.
21. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes (DRI): for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington: National Academy; 1997.
22. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes (DRI): for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington: National Academy; 1998.
23. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes (DRI): for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. Washington: National Academy; 2000.
24. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes (DRI): for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington: National Academy; 2002.
25. Report Brief, Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, DC, November 30, 2010. http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx.

Triagem e Avaliação do Estado Nutricional

2

Dan Linetzky Waitzberg
Maria Carolina Gonçalves Dias
Giliane Belarmino
Mariana Raslan

SUMÁRIO

Introdução

Diante da reconhecida influência do estado nutricional sobre o desenvolvimento de desfechos clínicos negativos em pacientes hospitalizados, todo esforço deve ser envidado para se reconhecer as alterações do estado nutricional.

Estudos recentes reforçam a relação entre a desnutrição hospitalar e maior incidência de complicações, como mortalidade, tempo de internação prolongado e maior custo. Portanto, é da maior importância que se diagnostique a desnutrição precocemente[1].

Estabelecer a condição nutricional e sua gravidade é o primeiro passo para definir o planejamento nutricional de um paciente. As ferramentas para triagem ou rastreamento e avaliação nutricional estão disponíveis entre nós e são de fácil utilização. No entanto, muito embora a desnutrição por perda e/ou excesso seja reconhecida como fator independente de risco cirúrgico e preditor de complicações infecciosas hospitalares, ainda existem dificuldades para implantação de rotina de métodos de triagem e avaliação nutricional. As razões para isso são variadas e incluem a falta de consciência da equipe de saúde para as consequências dos distúrbios nutricionais no doente hospitalizado. Como não existe um único método que seja capaz de estabelecer com certeza o estado nutricional de um determinado indivíduo, são fundamentais a prática e o conhecimento de várias técnicas de avaliação nutricional, que são apresentados no presente capítulo. Muitos estudos têm investigado várias técnicas para triagem e avaliação da desnutrição e mostram que muitas dessas ferramentas são simples, rápidas, precisas e de utilidade na prática clínica. Elas vão desde avaliação clínica subjetiva e objetiva (observação de características como peso, altura e idade) até a completa avaliação do estado nutricional do paciente, que inclui, além da análise clínica, dados sobre alimentação, avaliação bioquímica e imunológica, avaliação metabólica e diagnóstico nutricional. Apesar da disponibilidade de tais ferramentas, a prevalência de desnutrição hospitalar continua elevada[2].

Algumas das metodologias são complexas e mais usadas em ambiente de pesquisa, enquanto outras se incorporam no uso clínico diário. No presente capítulo, não se realiza uma revisão exaustiva e histórica dos métodos disponíveis, limita-se a apresentar os que são usados atualmente na prática clínica.

Triagem ou rastreamento nutricional

Entende-se por risco nutricional a "presença de fatores que podem acarretar e/ou agravar a desnutrição em pacientes hospitalizados", conforme definição da American Dietetic Association (ADA)[3]. Inclui-se não apenas a desnutrição, mas também o risco nutricional de ganho ou perda de 10% de peso habitual nos últimos seis meses, de acordo com a American Society Parenteral and Enteral Nutrition (Aspen)[4]. De seu lado, a Sociedade Europeia de Nutrição Enteral e Parenteral (Espen)[5] o definiu como "risco de prejuízo do estado nutricional decorrente das condições clínicas atuais". Na prática clínica, considerando apenas a desnutrição por perdas, pode-se entender como risco nutricional a condição que um indivíduo tem de tornar-se desnutrido ou agravar o seu estado de desnutrição.

Atualmente, os instrumentos para a identificação de pacientes com risco de desnutrição são denominados instrumentos de triagem nutricional, distintos dos empregados em avaliação nutricional completa, que normalmente incluem medidas antropométricas, laboratoriais, clínicas e dietéticas. A medida do risco nutricional inclui procedimentos fáceis, de baixo custo e rápida aplicação por qualquer profissional de saúde[4,6].

Um instrumento de triagem nutricional aponta o risco nutricional, e a avaliação nutricional diagnostica a desnutrição e sua gravidade. Quando os dois métodos são aplicados nos pacientes hospitalizados, é possível identificar mais precocemente os pacientes que possam necessitar de intervenção nutricional[6,7].

No Quadro 1, são comparados os métodos mais conhecidos para rastreamento nutricional, identificando o risco de desnutrição (Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição – MUST, Triagem de Risco Nutricional – NRS-2002; Miniavaliação Nutricional Forma Reduzida – MAN-SF) e avaliação nutricional, que por sua vez detecta e classifica a desnutrição (Avaliação Subjetiva Global – ASG). Os modelos para realização da triagem encontram-se descritos nas Tabelas 1, 2 e 3 e no Quadro 2.

Em 2002, a Espen publicou um guia para recomendar instrumentos de triagem nutricional. Para a triagem de adultos, a Espen recomendou para a comunidade europeia a utilização de dois instrumentos: MUST, descrito na Tabela 1, e o NRS-2002[8,9], descrito no Quadro 2.

Entretanto, no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foi realizado um estudo com pacientes adultos que mostrou que o teste de rastreamento nutricional NRS-2002 apresenta fácil aplicabilidade e engloba os diagnósticos médicos mais comuns em ambiente hospitalar, que podem ser graduados no escore referente ao papel da doença sobre o estado nutricional do paciente[6,7]. Este teste é indicado para detectar o risco nutricional de pacientes adultos hospitalizados, considera que a gravidade da doença influencia no estado nutricional do paciente, valoriza mudanças na ingestão alimentar e estresse metabólico, importantes para detectar mudanças agudas no estado nutricional de doentes hospitalizados[7,10,11].

O mesmo estudo demonstrou a complementaridade entre os testes de triagem nutricional NRS-2002 e avaliação nutricional ASG, com aumento da capacidade de predição de desfechos clínicos negativos através da sua aplicação sequencial, com base em risco nutricional positivo indicado por NRS-2002. A complementaridade existente entre NRS-2002 e ASG pode resultar na melhor classificação nutricional de pacientes, contribuindo para que recursos em terapia nutricional sejam direcionados para pacientes efetivamente em débito nutricional. Em âmbi-

Quadro 1. Métodos de rastreamento nutricional

Método de rastreamento	Número de critérios	Critérios avaliados	Grupos/setores investigados	Referência
Must Instrumento Universal de Triagem de Desnutrição (*Malnutrition Universal Screening Tool*)	3	Índice de massa corpórea (IMC); % de perda de peso não intencional em 3-6 meses; não ingestão alimentar por > 5 dias (passado ou futuro). Medidas alternativas (para peso e IMC) e critérios subjetivos são providos quando medidas objetivas não são possíveis	Todos os setores, em adultos	7
NRS-2002 Triagem de Risco Nutricional (*Nutritional Risk Screening*)	5	IMC; perda de peso não intencional em 3 meses; apetite; capacidade em ingerir e reter alimentos; fator de estresse clínico ou médico	Hospital	3, 6, 65
MAN-SF Miniavaliação Nutricional em forma reduzida (*Mini Nutritional Assessment, short form*)	6	IMC; perda de peso não intencional; declínio na ingestão alimentar por 3 meses; mobilidade; estresse psicológico e/ou doença aguda; problemas neuropsicológicos	Todas as especialidades (no início somente em pacientes idosos)	8-10
ASG Avaliação Subjetiva Global (*Subjective Global Assessment*)	9	História clínica: mudança no peso e na ingestão de alimentos, sintomas gastrintestinais, capacidade funcional da doença e sua relação com necessidades nutricionais Exame físico: perda de gordura subcutânea, perda muscular, edema sacral ou de tornozelo, ascite (todos subjetivos)	Todas as especialidades (no início somente em pacientes cirúrgicos)	11-13

Tabela 1. Instrumento universal de triagem de desnutrição (Must)

IMC (kg/m²)	Perda de peso em 3-6 meses	Efeito da doença
Pontos 0 > 20,0 1 = 18,5-20,0 2 < 18,5	Pontos 0 < 5% 1 = 5-10% 2 > 10%	Adicionar dois pontos se houve ou há possibilidade de ausência de ingestão alimentar por > 5 dias
	Somar todos os pontos Risco de desnutrição	
0 = Baixo risco Cuidados clínicos de rotina	1 = Risco médio Observar	≥ 2 = Alto risco Tratar
Repetir a triagem em: Hospital: semanalmente Casas de repouso: mensalmente Comunidade: anualmente para grupos especiais (p. ex., > 75 anos de idade)	Hospital e casa de cuidado: documentar ingestão dietética e hídrica por três dias Comunidade: pelo menos a cada 2-3 meses	Informar ao nutricionista e à equipe multiprofissional de terapia nutricional Repetir avaliação semanalmente

Fonte: Stratton et al.[12]. IMC: índice de massa corpórea.

Tabela 2. Miniavaliação nutricional em forma reduzida (MAN-SF) – para idosos

Triagem inicial – Pontue	Pontos
A) Nos últimos três meses, houve diminuição da ingestão alimentar por causa de perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar e deglutir? 0 = diminuição grave da ingestão 1 = diminuição moderada da ingestão 2 = sem diminuição da ingestão	
B) Houve perda de peso nos últimos três meses? 0 = superior a três quilos 1 = não sabe informar 2 = entre um e três quilos 3 = sem perda de peso	
C) Qual é a mobilidade? 0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas 1 = deambula, mas não é capaz de sair de casa 2 = normal	
D) Passou por algum estresse psicológico ou doença aguda nos últimos três meses? 0 = sim 2 = não	
E) Tem problemas neurofisiológicos? 0 = demência ou depressão grave 1 = demência leve 2 = sem problemas psicológicos	
F) Qual é o índice de massa corpórea [IMC = peso (kg)/altura² (m²)]? 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	
Pontuação da triagem (total máximo de 14 pontos)	
12 pontos ou mais: sem risco nutricional no momento, desnecessário continuar avaliação nutricional. Reavaliar em uma semana 11 pontos ou abaixo: possibilidade de desnutrição, continuar a avaliação nutricional com o auxílio de nutricionista	

Fonte: Guigoz et al.[13].

Tabela 3. Avaliação subjetiva global (SGA) – para triagem

1ª Parte: história médica

1. Mudança de peso corpóreo

Peso há 6 meses: _____kg; Peso atual:____kg; Mudança de peso: _____ kg; ____%

Porcentagem de mudança: _____ ganho ou redução < 5%

_____ 5 a 10% de redução

_____ > 10% de redução

Alteração de peso corpóreo nas últimas duas semanas: _____ aumento

_____ sem alteração

_____ diminuição

2. Ingestão alimentar (em relação ao normal)

_____ sem alteração

_____ alterada (_____ semanas)

Tipo de mudança: ____ dieta sólida com quantidade insuficiente

____ dieta líquida normocalórica

____ dieta líquida hipocalórica

____ jejum

3. Presença de sintomas gastrintestinais

Sintomas	Frequência/duração
____ nenhum	_________/________
____ náusea	_________/________
____ vômitos	_________/________
____ diarreia	_________/________
____ anorexia	_________/________

4. Capacidade funcional

___ sem alteração (capacidade completa)

___ com alteração (_____ semanas)

Tipo: ___ moderado (dificuldade para trabalhar, andar e fazer as atividades normais)

___ grave (acamado ou o tempo todo sentado)

5. Doença e sua relação com necessidades nutricionais

Diagnóstico primário (especificar) ______________________________

Demanda metabólica (estresse): ____ sem estresse ____ baixo estresse

____ estresse moderado ____ estresse elevado

2ª Parte: exame físico – classifique

	Classificação:
___ perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax, bíceps)	0 = normal
___ perda muscular (quadríceps, ombro, costelas, panturrilha)	1 = leve
___ edema de tornozelo	2 = moderado
___ edema sacral	3 = grave
___ ascite	

3ª Parte: classificação da ASG

Avaliação Subjetiva Global (selecione apenas uma)

___ A = bem nutrido

___ B = moderadamente (ou suspeita de ser) desnutrido

___ C = gravemente desnutrido

Fonte: Detsky et al.[14].

to nacional essa observação ganha peso, já que se vivencia a escassez de recursos para gastos hospitalares[7].

Avaliação subjetiva global

A ASG, desenvolvida por Detsky et al., é um método simples, de baixo custo e que, apesar de ser utilizado para triagem de risco nutricional[14-16], é indicado para avaliar a desnutrição (Tabela 3) como parte da avaliação nutricional propriamente dita. Após treinamento adequado, a ASG pode ser efetuada por profissionais não médicos de equipe multidisciplinar de terapia nutricional[17].

A ASG foi modificada posteriormente por Ottery[18,19] e recebeu o nome de Avaliação Subjetiva Global Produzida pelo Paciente (ASG-PP). Nesse tipo de avaliação, que é utilizado em indivíduos com câncer, sintomas como alteração do paladar, enjoos, náuseas, vômitos, diarreia, constipação e lesão oral são avaliados pela sua influência no estado nutricional do paciente.

Trata-se de um questionário autoaplicativo, dividido em duas partes. A primeira parte é respondida pelo paciente, com questões sobre perda de peso, alteração na ingestão alimentar, sintomas relacionados aos pacientes oncológicos e alterações da capacidade funcional. A se-

Quadro 2. Triagem de risco nutricional (NRS-2002)

Parte 1: Classificação de risco nutricional				**Sim**	**Não**
Apresenta IMC < 20,5?				( )	( )
Houve perda de peso nos últimos três meses?				( )	( )
Houve redução na ingestão alimentar na última semana?				( )	( )
Portador de doença grave, mau estado geral ou em UTI?				( )	( )
Sim: se a resposta for "sim" para qualquer questão, continue e preencha a parte 2					
Não: se a resposta for "não" a todas as questões, reavalie o paciente semanalmente. Se for indicada uma cirurgia de grande porte, continue e preencha a parte 2					
Parte 2:					
Prejuízo do estado nutricional		**Gravidade da doença (aumento nas necessidades)**			
Ausente Pontuação 0	Estado nutricional normal	Ausente Pontuação 0	Necessidades nutricionais normais		
Leve Pontuação 1	Perda de peso > 5% em três meses ou ingestão alimentar de 50 a 75% das necessidades energéticas na última semana	Leve Pontuação 1	Fratura do quadril, pacientes crônicos, em particular com complicações agudas: cirrose, DPOC, hemodiálise crônica, diabete, câncer		
Moderado Pontuação 2	Perda de peso > 5% em dois meses ou IMC entre 18,5 e 20,5 + queda do estado geral, ingestão alimentar de 60% das necessidades energéticas na última semana	Moderado Pontuação 2	Cirurgia abdominal de grande porte, fraturas ósseas, pneumonia grave, leucemias e linfomas		
Grave Pontuação 3	Perda de peso > 5% em um mês (> 15% em três meses) ou IMC < 18,5 + queda do estado geral, ingestão alimentar de 0 a 25% das necessidades energéticas na última semana	Grave Pontuação 3	Transplante de medula óssea, pacientes em cuidado intensivo (APACHE > 10)		
Soma da pontuação	+	=	Pontuação total		
Se ≥ 70 anos: adicionar 1 ponto no total acima = pontuação total ajustada a idade					
Pontuação ≥ 3: o paciente está em risco nutricional e o cuidado nutricional é iniciado					
Pontuação < 3: reavaliar paciente semanalmente. Se o paciente tem indicação para cirurgia de grande porte, considerar plano de cuidado nutricional para evitar riscos associados					

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC: índice de massa corpórea; APACHE (*Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation*) ou índice prognóstico em UTI.
Fonte: Kondrup et al.[5].

gunda parte é respondida pelo profissional que aplica o questionário e faz exame físico semelhante ao da SGA original. O modelo da SGA-PP encontra-se no Quadro 3.

Avaliação do estado nutricional

Definição

A avaliação do estado nutricional, realizada após a identificação do paciente em risco nutricional, por meio de triagem nutricional, permite uma intervenção com o propósito de auxiliar a recuperação e/ou a manutenção do estado de saúde do indivíduo e monitorar sua evolução[20,21].

O estado nutricional adequado de um indivíduo aponta o equilíbrio entre o consumo e as necessidades de energia e nutrientes. Desnutrição e obesidade são importantes preditores de morbidade e mortalidade, pois estão associadas a maior índice de infecção e maior tempo de internação, com consequente aumento do custo hospitalar. A avaliação nutricional objetiva é baseada em parâmetros comumente utilizados, tais como: peso, altura, relação peso-altura (índice de massa corpórea – IMC), medidas de pregas cutâneas, da circunferência do braço, circunferência muscular do braço e o índice creatinina/altura. Incluem-se também os dados da anamnese nutricional do paciente e o exame físico, que investiga sinais de deficiências nutricionais. A avaliação nutricional (AN) deve ser feita no momento da admissão do paciente e repetida periodicamente durante sua internação. O diagnóstico precoce dos distúrbios nutricionais e o início da terapia nutricional o mais breve possível podem influenciar favoravelmente na evolução clínica do paciente.

Indicadores dietéticos

A avaliação do consumo alimentar é uma valiosa ferramenta usada no ambiente hospitalar para identificar deficiências nutricionais de pacientes em risco nutricional, por meio de monitoração da ingestão alimentar, e/ou impedir que as deficiências se desenvolvam. Os indicadores dietéticos fornecem dados relativos à ingestão calórico-proteica de vitaminas e minerais consumidos pelo paciente e permitem identificar as inadequações alimentares e o risco nutricional decorrente desse achado.

Quadro 3. Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (ASG-PP)

1. Mudança de peso corpóreo

Resumo do meu peso habitual e atual:
Eu atualmente peso _______ quilos
Minha altura é de 1 metro e ______ cm de altura
Há um ano, meu peso era de ______ quilos. Há seis meses, eu pesava ______ quilos
Durante as duas últimas semanas, meu peso:
____ diminuiu ____ não mudou _____ aumentou

2. Ingestão alimentar

Em comparação ao normal, eu poderia considerar minha ingestão alimentar durante o último mês como:
___ sem mudanças ____ maior que a normal ___ menor que a normal
Atualmente, estou me alimentando com:
( ) comida normal (alimentos sólidos), mas em menor quantidade
( ) comida normal (alimentos sólidos), mas em pouca quantidade
( ) apenas líquidos
( ) apenas suplementos nutricionais
( ) muito pouco de qualquer comida
( ) apenas alimentos pela sonda ou pela veia
( ) o mesmo que sempre comia

3. Sintomas

Durante as últimas duas semanas, tenho tido os seguintes problemas que me impedem de comer o suficiente (marque todos os problemas que estiver sentindo):

– sem problemas para se alimentar	( ) não	( ) sim
– sem vontade de comer	( ) não	( ) sim
– náusea (enjoo)	( ) não	( ) sim
– vômito	( ) não	( ) sim
– constipação (prisão de ventre)	( ) não	( ) sim
– diarreia	( ) não	( ) sim
– feridas na boca	( ) não	( ) sim
– boca seca	( ) não	( ) sim
– os alimentos têm gosto estranho ou não têm gosto	( ) não	( ) sim
– os cheiros me enjoam	( ) não	( ) sim
– problemas para engolir	( ) não	( ) sim
– eu me sinto satisfeito rapidamente	( ) não	( ) sim
– dor	( ) não	( ) sim
Onde? ___________________________		
– Outros ___________________________	( ) não	( ) sim

Exemplos: depressão, problemas de dinheiro ou dentários

4. Atividades e função

No último mês, eu consideraria minha atividade:
( ) normal, sem nenhuma limitação
( ) não totalmente normal, mas capaz de manter quase todas as atividades normais
( ) não me sentindo bem para a maioria das coisas, mas ficando na cama ou na cadeira menos da metade do dia
( ) capaz de fazer pouca atividade e passando a maior parte do tempo na cadeira ou na cama
( ) bastante tempo acamado, raramente fora da cama

O restante do questionário será preenchido pelo médico ou nutricionista. Obrigado pela sua colaboração!

5. Doença e sua relação com necessidades nutricionais

Todos os diagnósticos relevantes:

– câncer	( ) não	( ) sim
– aids	( ) não	( ) sim
– presença de escara, ferida aberta ou fístula	( ) não	( ) sim
– caquexia pulmonar ou cardíaca	( ) não	( ) sim
– presença de trauma	( ) não	( ) sim
– idade maior que 65 anos	( ) não	( ) sim

Estadiamento da doença primária
( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( ) desconhecido

6. Demanda metabólica

Temperatura:	( ) s/ febre	( ) entre 37,3° e 38,2°C	( ) entre 38,3° e 38,8°C	( ) ≥ 38,9°
Duração da febre:	( ) s/ febre	( ) < 72 h	( ) 72 h	( ) > 72 h
Uso de corticosteroides:	( ) s/ corticosteroides	( ) baixa dose	( ) dose moderada	( ) dose alta

(continua)

Quadro 3. Avaliação subjetiva global produzida pelo paciente (SGA-PP) *(Continuação)*

7. Exame físico

Avaliação global da perda de gordura:	( ) s/ perda	( ) perda leve
	( ) perda moderada	( ) perda grave
Avaliação global da condição muscular:	( ) s/ perda	( ) perda leve
	( ) perda moderada	( ) perda grave
Avaliação global da condição dos fluidos:	( ) s/ edema/ascite	( ) edema/ascite leve
	( ) edema moderado	( ) edema grave
Escore PG-SGA exame físico:	( ) s/ perda	( ) perda leve
	( ) perda moderada	( ) perda grave

O questionário foi preenchido pelo paciente/acompanhante?
( ) não ( ) sim
Conclusão da SGA:
( ) A – bem nutrido
( ) B – moderadamente desnutrido
( ) C – gravemente desnutrido

Fonte: adaptada de Ottery[19].

A ingestão dietética pode ser avaliada por métodos retrospectivos, como o recordatório 24 horas, frequência alimentar e história dietética, ou por métodos prospectivos, como registro alimentar estimado ou pesado.

Exame físico

O exame físico direcionado para detectar deficiências nutricionais deve ser minucioso, com o objetivo de identificar sinais de carências específicas de nutrientes. A inspeção geral proporciona muitas informações úteis, como:

- Sinais de depleção nutricional: perda de tecido subcutâneo na face, no tríceps, nas coxas e na cintura.
- Perda de massa muscular nos músculos quadríceps e deltoide. Deve-se lembrar que o repouso prolongado leva à atrofia muscular.
- Presença de edema em membros inferiores, região sacral e ascite.
- Alteração da coloração de mucosas[22,23], conforme exemplificado nas Figuras 1 a 5.

Esses sinais e sintomas, entretanto, desenvolvem-se principalmente em estágios avançados de depleção nutricional. Por esse motivo, o diagnóstico da deficiência nutricional não deve ser baseado exclusivamente nesse método. Além disso, a história clínica é importante para evitar um diagnóstico nutricional incorreto. Esse método deve ser realizado semanalmente, durante a vigência de uma doença aguda. O Quadro 4 apresenta os vários tipos de deficiências nutricionais e suas interpretações.

Figura 2. Perda de tecido subcutâneo do bíceps.

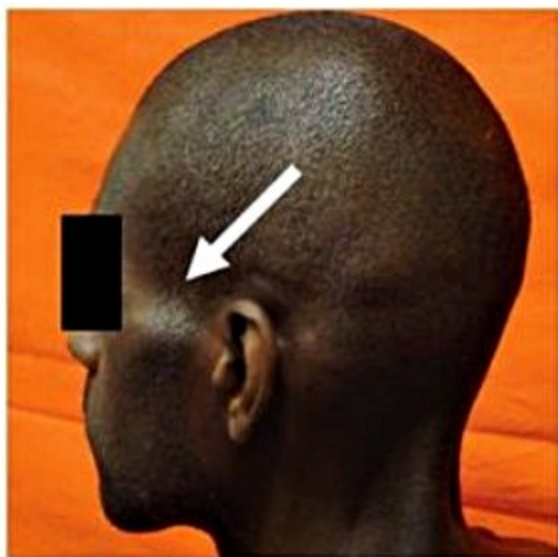



Figura 1. Perda de tecido subcutâneo da face.

Figura 3. Perda de tecido subcutâneo do tríceps.

Figura 4. Perda de massa muscular do quadríceps.

Figura 5. Perda de massa muscular do deltoide.

Quadro 4. Deficiências nutricionais

Local	Normal	Achado clínico	Deficiência suspeitada	Outras causas
Olhos	Brilhantes, membrana rósea e úmida	Conjuntiva pálida	Ferro	Anemias não nutricionais
		Cegueira noturna	Vitamina A	Hereditariedade e doenças oculares
		Manchas de Bitot (manchas acinzentadas, brilhantes e triangulares na conjuntiva) Xerose (secura anormal)	Vitamina A	
		Vermelhidão e fissura dos cantos dos olhos	Vitamina A	
		Xerose (secura normal)	Riboflavina, piridoxina	Idade, alergias
	Movimento ocular normal ao acompanhar objetos	Oftalmoplegia (paralisia dos músculos oculares)	Tiamina e fósforo	Lesão cerebral
Cabelo	Brilhantes, firmes e difíceis de arrancar	Sinal de bandeira (despigmentação transversa), arrancável com facilidade e sem dor	Proteína e vista no *kwashiorkor* e ocasionalmente no marasmo	Tinturas e outros tratamentos capilares excessivos
	Aparência normal ou espessa	Pouco cabelo	Proteína, biotina, zinco	Alopecia decorrente da idade, quimioterapia ou radiação na cabeça, desordens endócrinas
	Crescimento normal	Pelos crespos e encravados	Vitamina C	
Unhas	Uniformes, arredondadas e lisas	Listras transversais, rugosas	Proteína	
		Coiloníquia (unhas em forma de colher, finas, côncavas)	Ferro	Considerado normal se somente encontrado nas unhas dos pés
Pele	Cor uniforme, lisa, de aparência saudável	Descamação ou seborreia nasolabial	Vitamina A, zinco, ácidos graxos essenciais, riboflavina, piridoxina	Excesso de vitamina A
		Petéquia, especialmente pele folicular (manchas hemorrágicas pequenas e de cor roxa)	Vitamina C	Distúrbios de coagulação, febre grave, picada de insetos
		Púrpura (hematomas e sangramento subcutâneo)	Vitaminas C e K	Varfarina, injúria, trombocitopenia, excesso de vitamina E
		Hiperqueratose folicular (hipertrofia da epiderme)	Vitaminas A e C	
		Pigmentação (escurecimento) e descamação das áreas expostas ao sol	Niacina	
		Aparência de celofane	Proteína	Envelhecimento

(continua)

Quadro 4. Deficiências nutricionais *(Continuação)*

Local	Normal	Achado clínico	Deficiência suspeitada	Outras causas
Pele	Cor uniforme, lisa, de aparência saudável	Pigmentação amarelada, especialmente nas palmas das mãos, enquanto a esclera permanece branca		Excesso de ingestão de betacaroteno
		Edema corporal, face redonda, edemaciada (lua cheia)	Proteína, tiamina	Medicamentos, especialmente esteroide
		Cicatrização deficiente de feridas, úlceras de decúbito	Proteína, vitamina C, zinco, *kwashiorkor*	Cuidado deficiente da pele, diabetes
		Palidez	Ferro	Perdas sanguíneas
Boca	Lábios macios, sem inflamação	Queilose (lábios secos, com rachaduras e ulcerados) Estomatite angular (inflamação dos cantos da boca)	Riboflavina, piridoxina, niacina	Salivação excessiva causada por prótese dentária mal fixada
	Língua vermelha, sem edema, com superfície normal	Papila lingual atrófica (língua lisa)	Riboflavina, niacina, folato, vitamina B12, proteína, ferro	
		Glossite	Riboflavina, niacina, folato, vitamina B12	
	Paladar e olfato normais	Hipogeusia (paladar diminuído) Hiposmia (olfato diminuído)	Zinco	Medicamentos como agentes neoplásicos ou sulfonilureias
	Gengivas e dentes normais	Esmalte manchado		Fluorose (flúor em excesso)
		Esmalte danificado		Suspeita de bulimia
		Cáries, dentes ausentes e gengivas retraídas		Higiene oral deficiente, doença peridontal
		Gengivas edemaciadas, sangrantes e retraídas	Vitamina C	
Neurológico	Estabilidade emocional	Demência	Niacina, vitamina B12	
		Confabulação, desorientação	Tiamina (psicose de Korsakoff)	Doença ou relacionado à idade. Causas múltiplas, como aumento de cálcio sérico, medicamentos e toxicidade por alumínio
	Reflexos e sensações normais	Neuropatia periférica: fraqueza, parestesias (formigamento dos pés)	Tiamina, piridoxina, vitamina B12, excesso de piridoxina	
		Ataxia (coordenação muscular deficiente e reflexos diminuídos do tendão)		
Outros		Tetania	Cálcio, magnésio, vitamina D	
		Aumento da parótida, hepatomegalia	Proteína, bulimia	Doença da parótida ou do fígado. Excesso de vitamina A
		Raquitismo ou osteomalacia (pernas curvas)	Vitamina D	

Fonte: Waitzberg & Dias[24].

Métodos de composição corpórea

Antropometria

A antropometria caracteriza-se por ser método simples, de baixo custo, não invasivo e de boa confiabilidade[24]. Sua finalidade é identificar a quantidade e a distribuição dos principais determinantes da composição corpórea[25]. As medidas mais utilizadas na avaliação antropométrica são: peso e altura corpóreos, circunferências e pregas cutâneas.

Peso

O peso corpóreo é a soma de todos os componentes da composição corpórea. Sua avaliação é necessária para

determinar e monitorar o estado nutricional, pois reflete mudanças no equilíbrio proteico-energético do indivíduo, podendo ser utilizado como marcador indireto da massa proteica e das reservas de energia[26].

São adotadas diferentes mensurações do peso corpóreo:

■ *Peso atual*: é medido no momento da avaliação nutricional, por meio de balança calibrada com o indivíduo no centro da base da balança, em pé, descalço e com roupas leves.

■ *Peso usual*: é o valor considerado normal pelo indivíduo que está exercendo suas atividades usuais. Pode ser utilizado como referência na avaliação de mudanças recentes de peso e em caso de impossibilidade de medir o peso atual. A perda de peso involuntária é informação importante para avaliar a gravidade do estado nutricional do indivíduo[27,28]. O percentual de alteração de peso pode ser obtido por meio da fórmula apresentada na Figura 6. O percentual de alteração de peso é um importante preditor de risco nutricional e pode ser classificado em perda ponderal moderada e grave, de acordo com o tempo e a quantidade de peso perdido, como ilustra a Tabela 4.

■ *Peso ideal*: pode ser calculado por meio do índice de massa corpórea (IMC) e pela compleição óssea do indivíduo. Informações sobre o peso ideal podem ser obtidas em tabelas, como a do Metropolitan Life Insurance Company.

■ *Adequação de peso*: o percentual de adequação de peso atual em relação ao ideal é calculado por meio da fórmula apresentada na Figura 7. A classificação do estado nutricional de acordo com a adequação de peso encontra-se na Tabela 5.

■ *Peso ajustado*: é o valor de peso corrigido para determinação da necessidade energética e de nutrientes quando o índice de massa corpórea do paciente (IMC) for maior que 30 kg/m^2[4,31]. Pode ser calculado com base na fórmula apresentada na Figura 8.

$$\text{\% Alteração de peso} = \frac{\text{(Peso usual (kg) – peso atual (kg)} \times 100}{\text{Peso usual (kg)}}$$

Figura 6. Percentual de alteração de peso.

Tabela 4. Classificação da perda de peso ponderal em relação ao tempo

Período	Perda moderada (%)	Perda grave (%)
1 semana	≤ 2	> 2
1 mês	≤ 5	> 5
3 meses	≤ 7,5	> 7,5
6 meses ou +	≤ 10	> 10

Fonte: Blackburn & Bistrian[29].

$$\text{\% Perda de peso} = \frac{\text{Peso atual (kg)} \times 100}{\text{Peso ideal (kg)}}$$

Figura 7. Percentual de perda de peso.

Tabela 5. Classificação do estado nutricional de acordo com a adequação do peso

Adequação do peso (%)	Classificação
< 70,0	Desnutrição grave
70,1 a 80	Desnutrição moderada
80,1 a 90	Desnutrição leve
90,1 a 110	Eutrofia
110,1 a 120	Sobrepeso
> 120	Obesidade

Fonte: Blackburn & Thornton[30].

Altura corpórea

A medida da altura é realizada com o indivíduo em pé, ereto, descalço, com os calcanhares juntos, as costas retas e os braços estendidos ao lado do corpo, utilizando-se o estadiômetro.

Índice de massa corpórea

Mediante a obtenção do peso e da altura do paciente, é possível calcular o índice de massa corpórea (IMC) ou índice de Quetelet[32]. O IMC é muito utilizado e difundido como método de avaliação do estado nutricional e leva em consideração à fórmula da Figura 9.

A classificação do IMC para adultos está ilustrada na Tabela 6. O IMC pode ser utilizado também para determinar o estado nutricional em idosos (idade maior que 65 anos), entretanto deve-se adotar classificação apropriada para essa faixa etária, como ilustra a Tabela 7.

Situações especiais

Indivíduos amputados

Para indivíduos amputados, deve-se desconsiderar a parte amputada (% amputação) no cálculo de peso corpóreo corrigido e do IMC corrigido, conforme mostra a Figura 10.

Para o cálculo do peso atual do indivíduo amputado, utiliza-se a fórmula do peso atual corrigido (Figura 11)[33]. A Figura 10 apresenta o percentual de peso amputado, e a Figura 12 demonstra a fórmula do IMC corrigido[34,35].

$$\text{Peso ajustado (kg)} = \text{[peso atual (kg) – peso ideal (kg)]} \times 0{,}25 + \text{peso ideal (kg)}$$

Figura 8. Fórmula para cálculo do peso ajustado.

$$\text{IMC (kg/m}^2) = \frac{\text{Peso corpóreo (kg)}}{\text{Altura}^2\text{ (m)}}$$

Figura 9. Fórmula para cálculo do IMC.

Tabela 6. Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC (adultos)

IMC (kg/m^2)	Classificação
< 16	Magreza grau III
16 a 16,9	Magreza grau II
17 a 18,4	Magreza grau I
18,5 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Pré-obeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
> 40	Obesidade grau III

Fonte: World Health Organization[33].

Tabela 7. Classificação do estado nutricional de acordo com o IMC para idosos

IMC (kg/m^2)	Classificação
< 22,0	Magreza
22,0 a 27,0	Eutrofia
> 27,0	Excesso de peso

Fonte: Lipschitz[34].

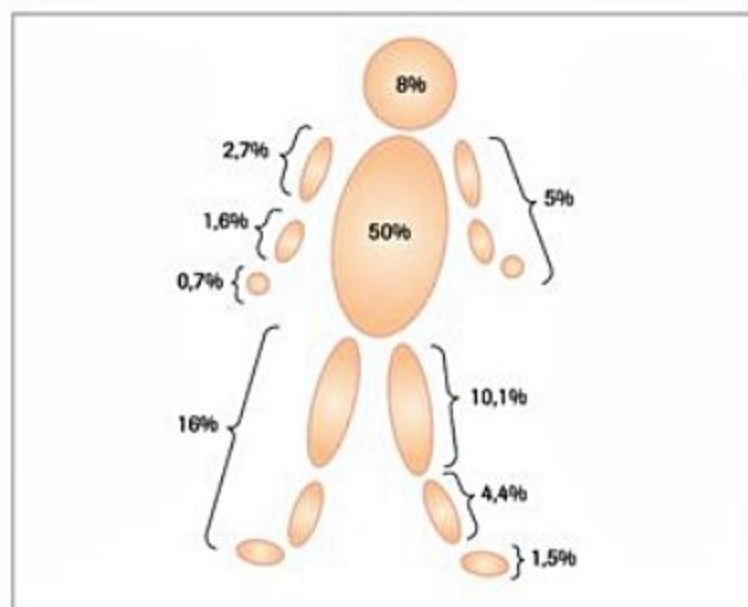



Figura 10. Porcentagens entre peso do segmento amputado e peso corpóreo[35].

$$\text{Peso corpóreo corrigido (kg)} = \frac{\text{Peso corpóreo antes da amputação (kg)} \times 100}{100 - \text{percentual de amputação}}$$

Figura 11. Fórmula para cálculo do peso corrigido.

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Peso corrigido (kg)}}{\text{Altura}^2\text{ (m) (1 - \% de amputação)}}$$

Figura 12. Fórmula para cálculo do IMC corrigido.

Pacientes acamados

Na impossibilidade de verificação do peso em pacientes acamados e na ausência de cama-balança, pode-se realizar a estimativa do peso corpóreo do indivíduo pela fórmula de Chumlea[36] (Figura 13).

A altura do paciente acamado também pode ser estimada aplicando-se a fórmula da Figura 14.

Pacientes edemaciados

Em pacientes edemaciados, deve-se descontar do peso atual o valor referente à água acumulada, de acordo com o grau e a localização do edema[37], conforme indica a Tabela 8.

Importância da distribuição de gordura corporal

O tipo de distribuição de gordura no organismo altera o risco associado ao excesso de gordura corpórea. Considerando uma mesma quantidade de gordura corpórea, o risco para saúde é menor se o acúmulo ocorrer na metade inferior do corpo, em vez de profundamente no abdome. O risco está relacionado à quantidade total de gordura e também à sua localização. Se a gordura predomina acima do umbigo, tem-se a "obesidade superior", conhecida como obesidade androide ou em forma de maçã. Se a gordura predominar abaixo do umbigo, ou seja, na metade inferior do corpo, denomina-se ginoide ou em forma de pêra. Uma forma bastante prática para quantificá-las é a relação cintura/quadril[38,39].

Homem = [(0,98 × CP) + (1,16 x AJ) + (1,73 × CB) + (0,37 × PCSE) - 81,69]
Mulher = [(1,27 × CP) + (0,87 x AJ) + (0,98 × CB) + (0,4 × PCSE) – 62,35]
Em que: CP = circunferência da panturrilha (cm);
AJ = altura do joelho (cm);
CB = circunferência do braço (cm);
PCSE = prega cutânea subescapular (mm).

Figura 13. Fórmula estimativa de peso em pacientes acamados, segundo Chumlea[36].

Homens = [64,19 – (0,04 x idade em anos) + (2,02 × altura do joelho em cm)]
Mulheres = [84,88 – (0,24 x idade em anos) + (1,83 × altura do joelho em cm)]

Figura 14. Fórmula estimativa de altura de pacientes acamados.

Tabela 8. Quantidade em quilos a ser subtraída do peso atual, de acordo com o grau e a localização do edema

Grau do edema	Local atingido	Quantidade em quilos a ser subtraída
+	Tornozelo	1 kg
++	Joelho	3-4 kg
+++	Raiz da coxa	5-6 kg
++++	Anasarca	10-12 kg

Fonte: Mataresse[37].

Circunferência abdominal

A medida da circunferência da cintura é feita com o paciente em pé, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, utilizando uma fita métrica inelástica. O acúmulo de gordura na região abdominal tem sido associado ao desenvolvimento de alterações metabólicas, como estímulo à produção de VLDL, estímulo da glicogênese e redução da captação muscular de glicose, resultando em hiperglicemia, hiperlipidemia e hiperinsulinemia, que são distúrbios metabólicos potencialmente aterogênicos. A Tabela 9 ilustra os valores de circunferência abdominal e o risco de complicações metabólicas.

Circunferência do quadril

Mede-se a circunferência do quadril na região de maior perímetro entre a cintura e a coxa, com paciente em pé e utilizando roupas finas. O indivíduo deve estar com os braços ao lado do corpo, com os pés unidos e seu peso igualmente sustentado pelas duas pernas. Tanto a medida da cintura quanto a do quadril devem ser realizadas com auxílio de um segundo técnico, para que a fita circunde toda a cintura e o quadril de forma horizontal.

Razão cintura/quadril

A relação da cintura para o quadril (RCQ) é calculada dividindo-se a medida da circunferência da cintura (cm) pela do quadril (cm)[22,40]. Essa razão configura índice aceitável de gordura intra-abdominal[38] e permite diferenciar a obesidade ginoide da androide[20]. Como regra e com finalidade prática, uma relação de RCQ superior a 1 para homens e 0,85 para as mulheres pode indicar obesidade androide e risco aumentado de doenças relacionadas com a obesidade. Valores inferiores a 0,75 em mulheres e 0,85 em homens indicam que a distribuição da gordura é ginoide[38].

Circunferência da panturrilha

A circunferência da panturrilha é a medida mais sensível de massa muscular para pessoas idosas. Indica modificações da massa muscular que ocorrem com o envelhecimento e a diminuição de atividade física. A tomada dessa medida é feita em posição supina, joelho dobrado em ângulo de 90°, calcanhar apoiado na cama ou cadeira, medindo a maior circunferência com fita métrica. Valores inferiores a 31 cm indicam perda de massa muscular[25].

Tabela 9. Classificação e risco de complicações metabólicas associadas à circunferência abdominal

	Sem risco	Risco moderado	Alto risco
Homem	< 94 cm	94 a 102 cm	> 102 cm
Mulher	< 80 cm	80 a 88 cm	> 88 cm

Fonte: World Health Organization[38].

Circunferência do braço

A medida da circunferência do braço (CB) representa a soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseos, gordurosos e musculares do braço. É bastante utilizada na prática clínica, pois a sua combinação com a medida da prega cutânea do tríceps (PCT) permite, pela aplicação de fórmulas, calcular a circunferência muscular do braço (CMB) e a área muscular do braço (AMB), área de músculo sem osso, que são correlacionadas com a massa muscular total, sendo utilizadas para diagnosticar distúrbios da massa muscular corpóreo total e, assim, estimar o estado nutricional proteico[25,41].

Pregas cutâneas

A medida das pregas cutâneas indica a quantidade de tecido adiposo corporal, as reservas corporais de energia e o estado nutricional atual. As pregas cutâneas mais comumente utilizadas são: prega cutânea do tríceps (PCT), bíceps (PCB), subescapular (PCSE) e suprailíaca (PCSI)[42]. Os valores obtidos devem ser comparados com valores-padrão de referência[43] e analisados por sexo e idade por meio de faixas de percentil ou interpretados como porcentagem de gordura corpórea.

Limitações

A avaliação das pregas cutâneas é um método simples, seguro, não invasivo, de baixo custo e portátil. Entretanto, deve ser feita com cuidado em razão de grande variabilidade existente inter e intra-avaliador, que pode ser minimizada por meio de padronização dos procedimentos e treinamento das técnicas. Em indivíduos obesos graves e pacientes edemaciados, essa avaliação antropométrica não é confiável e, além disso, não identifica variações nutricionais em curto prazo.

A determinação da composição corpórea tem importância na prática clínica e também na avaliação de populações, por causa, principalmente, da associação da gordura corpórea a diversas alterações metabólicas. A quantidade de tecido adiposo e sua distribuição abdominal estão associadas a elevados valores de pressão arterial, dislipidemias, concentrações elevadas de triglicerídeos e reduzidas de colesterol de alta densidade (HDL), intolerância à glicose e resistência insulínica, fatores que podem contribuir para a elevação do risco cardiovascular[44,45].

Existem várias técnicas disponíveis para avaliar distintos compartimentos de composição corpórea. As mais sofisticadas, cuja aplicabilidade fica limitada à área de pesquisa, por apresentar custo elevado e necessitar de alta tecnologia, local apropriado e avaliadores especializados, são: absortometria de raios X de dupla energia, hidrodensitometria, pletismografia de deslocamento aéreo, ressonância magnética, ativação de nêutrons e diluição de isótopos, conforme mostra o Quadro 5. Na prática clínica, os principais métodos disponíveis para avaliação da composição corpórea são: somatório de pregas cutâneas e bioimpedância elétrica (BIA). A classificação do estado

Quadro 5. Métodos complexos para medida de composição corpórea mais utilizados na área de pesquisa

Método	Bases técnicas
Absortometria de raios X e dupla energia (DEXA)	Princípio: os compartimentos corpóreos (massa magra, gordura e osso) apresentam diferentes valores quanto a sua densidade
	Medição: por emissão de fóton de energia
	Resultados: fornece dados em kg quanto aos compartimentos de massa magra, massa gorda e óssea, com base na medida do corpo inteiro. Esse método pode ser utilizado na prática clínica
Hidrodensitometria ou pesagem hidrostática	Princípio: dois compartimentos corpóreos apresentam densidades físicas conhecidas e constantes, sendo a da gordura mais estável que a da massa magra. Esse é um método de referência (padrão-ouro) e assume a densidade de gordura 0,9 g/cm³ e da massa magra de 1,1 g/cm³
	Medição: pesagem do indivíduo imerso em água
	Resultados: utilizando-se os valores de densidade de cada um dos compartimentos, o valor médio do peso do indivíduo sob a água e alguns cálculos matemáticos, estima-se a fração do peso corpóreo representada pela gordura e pela massa magra
Isótopos marcados	Princípios: os compartimentos corpóreos apresentam uma relação relativamente estável com a água corpórea total. Com base na diluição isotópica, pode-se medir a água corpórea total e estimar as massas magra e gorda do indivíduo
	Medição: água marcada com trítio, deutério ou O18
	Resultados: mensuração dos elementos marcados. Cálculos matemáticos fornecem os resultados do compartimento das massas magra e gorda
Análise da ativação de nêutrons *in vivo*	Princípio: medir a composição corpórea total com base na contagem dos elementos ativados pelo "bombardeamento" de nêutrons
	Medição: após exposição à radiação, as células tornam-se passíveis de ser contadas por detectores de alta resolução
	Resultados: fornece dados de todos os compartimentos corpóreos, massa magra celular corpórea, gordura, massa magra, massa muscular esquelética e volumes hídricos, intra e extracelular
Ressonância magnética (RM)	Princípio: com base na análise de imagens de alta resolução, é possível mensurar cada um dos compartimentos. Mostra a representação dos componentes corpóreos teciduais
	Medição: os "cortes" corpóreos feitos pelo campo magnético emitido pelo equipamento de RM são transformados em imagens que permitem a quantificação corpórea total ou regional
	Resultados: fornece dados quanto aos componentes teciduais da composição corpórea, incluindo a musculatura esquelética, a massa gorda, as vísceras e o cérebro
Pletismografia de deslocamento aéreo (BOD POD®)	Princípio: método alternativo à hidrodensitometria. O aparelho estima o volume corpórea baseando-se na lei de deslocamento de ar de Boyle, no qual o volume varia inversamente com a pressão, enquanto a temperatura permanece constante
	Medição: avaliação do volume corpóreo do indivíduo em câmara de ar
	Resultados: utilizando os valores de densidade de cada um dos compartimentos, estima-se a fração do peso corpóreo representada pela gordura e pela massa magra

Fonte: adaptado de Baxter et al.[45].

nutricional, segundo o percentual da gordura corporal, está ilustrada na Tabela 10.

Análise da bioimpedância elétrica (BIA)

A BIA é um método não invasivo, rápido, indolor e que pode ser realizado à beira do leito, para avaliação da composição corpórea. Trata-se de um método estimativo que considera a resistência diferenciada à passagem da corrente elétrica pelos distintos compartimentos corpóreos. Os tecidos magros são bons condutores de corrente elétrica por causa de sua grande quantidade de água e eletrólitos, ou seja, apresentam baixa resistência à passagem da corrente elétrica. Por sua vez, a gordura, o osso e a pele constituem um meio de baixa condutividade, apresentando, portanto, elevada resistência[46,47].

Uma corrente elétrica imperceptível de 500 a 800 mA e 50 kHz penetra no organismo pelos eletrodos distais e é captada pelos eletrodos proximais, gerando vetores de resistência (medida de oposição pura ao fluxo de corrente elétrica através do corpo) e reactância (oposição ao fluxo de corrente causada pela capacitância produzida pela membrana celular). Após identificar os níveis de resistência e reactância do organismo à corrente elétrica, o analisador avalia a água corpórea total e, assumindo uma hidratação constante, prediz a quantidade de massa magra. Já estão disponíveis equipamentos que se valem de mais frequências de corrente elétrica (1, 5, 50, 100, 200 até 500

Tabela 10. Classificação do estado nutricional segundo percentual de gordura corpórea, sexo e faixa etária

		Estado nutricional			
Sexo	**Idade (anos)**	**Desnutrição**	**Eutrofia**	**Pré-obesidade**	**Obesidade**
Mulheres	20-39	< 21%	21 a 32,9%	33 a 38,9%	≥ 39%
	40-59	< 23%	23 a 33,9%	34 a 39,9%	≥ 40%
	60-79	< 24%	24 a 35,9%	36 a 41,9%	≥ 42%
Homens	20-39	< 8%	8 a 19,9%	20 a 24,9%	≥ 25%
	40-59	< 11%	11 a 21,9%	22 a 27,9%	≥ 28%
	60-79	< 13%	13 a 24,9%	25 a 29,9%	≥ 30%

Fonte: Gallagher et al.[illegible].

kHz) para avaliação da composição corpórea (gordura corpórea e massa magra) e hidratação do paciente (água corpórea total, água intracelular e água extracelular).

Novas vertentes da BIA

Ângulo de fase

O ângulo de fase (AF) é a relação do arco tangente sobre os valores de reactância (Xc) dividido pelos valores de resistência (R) convertido para graus. Essa relação descreve a mudança de fase, corrente e voltagem que resulta da membrana eletroquímica[48].

A mensuração biológica do AF determinada por análise de BIA tem sido utilizada como indicador da integridade da membrana e distribuição de água nos espaços intra e extracelulares[49]. Menores ângulos de fase sugerem morte celular ou diminuição da integridade celular, enquanto AF maiores sugerem grande quantidade de membranas celulares intactas[50].

Ângulo de fase baixo tem sido associado com aumento de morbidade e mortalidade, menor sobrevida em doenças como câncer, insuficiências crônicas, esclerose amiotrófica lateral, aids, geriatria, diálise peritoneal, cirrose, doença pulmonar obstrutiva crônica, hemodiálise, sepse e menor risco de complicações pós-operatórias em pacientes cirúrgicos gastrintestinais[48,51].

O valor do AF como ferramenta para predizer sobrevida varia de acordo com a doença e condição clínica. Limiares de AF menor que 2,5 graus em pacientes com esclerose amiotrófica lateral, 3,5 graus em pacientes geriátricos, AF menor que 1,65 até 5,6 graus em pacientes oncológicos, e AF de 5,4 graus em cirróticos predizem menor sobrevida[51].

Índice de massa magra (IMM) e massa gorda (IMG)

Em razão das limitações da avaliação da composição corpórea pelo índice de massa corpórea (IMC), tem sido recomendado o uso de um índice que considera a altura para definir os parâmetros de normalidade de massa magra (MM) e massa gorda (MG) e pode ser usado como indicador de estado nutricional[53]. O índice de massa magra (IMM) é calculado pela divisão da MM pela altura ao quadrado [MM (kg)/altura (m^2)], e índice de massa gorda é calculado pelo valor do índice de massa corpórea (IMC) menos o valor do IMM[54].

Ao avaliarem a composição corpórea de pacientes com insuficiência respiratória crônica em um ensaio clínico randomizado controlado, sugeriram que IMM abaixo do percentil 25 de referência prediz MM diminuída nessa população de doentes[55].

MM reduzida é um fenômeno que ocorre frequentemente em pacientes com DPOC, como resultado de efeitos sistêmicos da doença. Baixo IMM nessa população é associado com prognóstico desfavorável, mesmo em pacientes com IMC normal. Nesse estudo valores de fibrinogênio foram significativamente maiores em sujeitos com IMM baixo, indicando que a inflamação sistêmica pode estar diretamente envolvida na depleção da massa muscular magra, por isso a avaliação de rotina da MM é uma informação importante em pacientes com DPOC e deve ser considerada[56].

A obesidade sarcopênica é associada com sobrevida diminuída e toxicidade da terapia aumentada em pacientes com câncer. Mesmo em pacientes obesos a perda de MM está relacionada a um menor tempo de sobrevida, resultado clínico negativo, maiores custos de cuidado em saúde e desequilíbrio da saúde em geral. Por isso, faz-se necessária a detecção e tratamento da perda de MM em todos os pacientes com câncer, independentemente dos valores de IMC[51,53].

A limitação do uso de IMM consiste na escolha dos valores de corte. Existem diferenças importantes na prevalência, especialmente em homens. Valores de corte para aplicação em estudos populacionais precisam de validação[52].

Exames laboratoriais

Exames laboratoriais podem ser utilizados para obtenção de dados objetivos na identificação de alterações do estado nutricional. O uso clínico dos exames laboratoriais para o diagnóstico do estado nutricional, seus valores de referência e possíveis significados de valores anormais estão no Quadro 6. É importante lembrar que

Quadro 6. Exames bioquímicos, valores de referência e significado de valores anormais úteis para avaliação do estado nutricional

Exame	Valores de referência*	Causa/significado de valores anormais
Ácido úrico	H: 3,4-7,0 mg/dL M: 2,4-5,7 mg/dL	↑ Em insuficiência renal, gota, anorexia, leucemias, doença infecciosa aguda, câncer metastático, eclâmpsia grave, choque, cetose diabética, acidose metabólica, intoxicação por chumbo, estresse, alcoolismo, exercício vigoroso, policitemia, psoríase, hiperuricemia assintomática ↓ Com uso de drogas antigota, doença de Wilson, câncer
Albumina (Alb)	3,5-5,0 g/dL Desnutrição proteica: leve = 3,0-3,4 g/dL moderada = 2,1-3,0 g/dL grave ≤ 2,1 g/dL	↑ Na desidratação ↓ Em edema, doença hepática, má absorção, diarreia, queimadura, eclâmpsia, insuficiência renal crônica, desnutrição, estresse, hiperidratação, câncer, gestação, envelhecimento, síndrome nefrótica. < 3,0 g/dL ↓ ligação de drogas ácidas, resultando em ↑ do nível de droga livre = efeitos aumentados da droga
Colesterol total (Col)	Adultos: até 200 mg/dL	↑ Em hiperlipidemia, icterícia obstrutiva, diabete, hipotireoidismo, obesidade, dieta rica em gordura. Fator de risco grave para doença cardiovascular ↓ Em má absorção, desnutrição, necrose hepatocelular, estresse, anemia, sepse, neoplasia maligna de fígado, hipertireoidismo, queimaduras extensas, DPOC, artrite reumatoide, anemia megaloblástica, talassemia
Col – HDL (lipoproteína de alta densidade)	> 65 mg/dL	↑ Em exercício regular e extenuante, terapia com estrógeno ou insulina, ingestão alta densidade moderada de álcool ↓ Em privação alimentar prolongada, obesidade, doença hepática, diabete, hipertireoidismo, tabagismo
Col – LDL (lipoproteína de baixa densidade)	Até 130 mg/dL	↑ Em hiperlipidemia familiar tipo II, dieta rica em gordura, hipotireoidismo, doença hepática, trauma agudo, diabete, gestação ↓ Em deficiência da alfalipoproteína, anemias crônicas, disfunção hepatocelular grave, síndrome de Reye, estresse agudo, doença pulmonar obstrutiva crônica, mieloma
Creatinina	0,6-1,4 mg/d 53-124 mmol/L	↑ Em insuficiência renal aguda e crônica, dano muscular, hipertireoidismo, com ↓ massa muscular, privação alimentar prolongada, acidose diabética, ingestão excessiva de carne, gigantismo, acromegalia ↓ Na gestação, com ↓ massa muscular
Eritrócitos	H: 4,4-5,9 milhões/mm³ F: 4,0-5,4 milhões/mm³	↑ Na policitemia, desidratação, diarreia grave ↓ Em anemia, hemorragia, deficiência de ferro, doença sistêmica (Hodgkin, leucemia, lúpus)
Ferritina	15-200 ng/mL	↑ Em doenças inflamatórias, insuficiência renal crônica, malignidade, hepatite, sobrecarga de ferro, hemocromatose ↓ Na anemia por deficiência de ferro
Ferro	50-150 mg/dL 9-27 μmol/L	↑ Em ingestão excessiva de ferro, anemias hemolíticas, doença hepática, uso de estrógeno, hemocromatose ↓ Em anemia ferropriva, doenças crônicas (p. ex., lúpus, artrite reumatoide), hemorragia, desnutrição, acloridria, infecções, doença hepática, cirurgia, infarto de miocárdio
Glicose (jejum)	70-110 mg/dL	↑ Em diabete, síndrome de Cushing, deficiência de tiamina, acromegalia, gigantismo, infecções graves, pancreatite, doença hepática crônica, inatividade física prolongada, desnutrição crônica, deficiência de vitamina K. Algumas drogas, como corticosteroides, doses elevadas de anti-hipertensivos, ciclosporina ↓ Em *overdose* de insulina, carcinoma de pâncreas, sepse bacteriana, hipotireoidismo, doença de Addison, doença hepática, doença de reserva de glicogênio, abuso de álcool, privação alimentar prolongada, exercício extenuante, pancreatite, drogas hipoglicemiantes orais
Hemoglobina (Hb)	H: 13-18 g/dL M: 12-16 g/dL	↑ Em queimaduras graves, policitemia, insuficiência cardíaca, talassemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, desidratação ↓ Em anemia, hipertireoidismo, cirrose, várias doenças sistêmicas (leucemia, lúpus, doença de Rodkin)
Leucócitos	5-10 mil células/mm³	↑ (leucocitose) Em leucemia, infecção bacteriana, hemorragia, trauma ou injúria tissular, câncer ↓ (leucopenia) Em algumas infecções virais, quimioterapia, radiação, depressão da medula óssea, desnutrição
Linfócitos	0,5-3,4 mil/mm³	↑ (linfocitose) Em hepatite viral, infecção por citomegalovírus, toxoplasmose, rubéola, infecção aguda por HIV, leucemia lifocítica crônica e aguda ↓ (linfocitopenia) Em infecções e enfermidades agudas, doença de Hodgkin, lúpus, anemia aplástica, insuficiência renal, aids, carcinoma terminal
Potássio (K)	3,5-5,0 mEq/L 3,5-5,0 mmol/L	↑ (hipercalemia) Em insuficiência renal, trauma, dano tissular, acidose, doença de Addison, diabete melito não controlado, hemorragia interna, infecção, febre, queimaduras, excesso de suplemento de vitamina K, hemólise

(continua)

Quadro 6. Exames bioquímicos, Valores de referência e significado de valores anormais úteis para avaliação do estado nutricional *(continuação)*

Potássio (K)		↓ (hipocalemia) Em perda gastrintestinal (p. ex., drenagem nasogástrica, vômito excessivo, diarreia), líquidos EV sem suplementação de vitamina K, abuso de álcool, má absorção, desnutrição, alcalose, estresse crônico ou febre, diurético depletor de vitamina K, uso de esteroide e estrógeno, doença hepática com ascite, insuficiência renal
Pré-albumina (transtiretina)	15-40 mg/dL Desnutrição proteica: leve = 10-15 mg/dL moderada = 5-10 mg/dL grave < 5 mg/dL	Meia-vida = 2-3 dias. Valor não afetado por deficiência de ferro ↑ Em insuficiência renal, doença de Hodgkin ↓ Em estados catabólicos agudos, doença hepática, estresse, infecção, cirurgia, desnutrição, ingestão proteica baixa ↑ Em desidratação, doenças que ↑ globulina
Proteína total (PT)	6-8 g/dL	↓ Em deficiência proteica, doença hepática grave, desnutrição, diarreia, queimaduras graves ou infecção, edema, síndrome nefrótica
Sódio (Na)	135-145 mEq/L 135-145 mmol/L	↑ (hipernatremia) Em desidratação e ingestão hídrica baixa (crianças, idosos e enfermos), uso de diuréticos, insuficiência renal, diabete insipido (diurese osmótica), síndrome de Cushing, coma, hiperaldosteronismo primário ↓ (hiponatremia) Em edema, queimaduras graves, vômito/diarreia graves, diuréticos, hipotireoidismo, intoxicação hídrica, doença de Addison, insuficiência cardíaca crônica, insuficiência hepática, insuficiência renal, privação alimentar prolongada, hiperglicemia, má absorção, nutrição enteral domiciliar prolongada
Transferrina	H: 215-365 mg/dL M: 250-380 mg/dL Crianças: 203-360 mg/dL Desnutrição: leve = 150-200 mg/dL moderada = 100-150 mg/dL, grave = < 100 mg/dL	↑ Em reservas inadequadas de Fe, anemia por deficiência de Fe, hepatite aguda, policitemia, gestação ↓ Em anemia perniciosa e falciforme, infecção, câncer, doença hepática, desnutrição, síndrome nefrótica, talassemia. Transferrina = 0,8 × TIBC – 43
Triglicerídeos (Tg)	Até 150 mg/dL	↑ Em hiperlipidemias, doença hepática, pancreatite, diabete melito mal controlado, hipotireoidismo, infarto do miocárdio, alcoolismo, ingestão alta de açúcar e/ou gordura ↓ Em desnutrição, síndrome de má absorção, hipertireoidismo, doença pulmonar obstrutiva crônica
Ureia	10-45 mg/dL	↑ Em insuficiência renal, choque, desidratação, infecção, diabete, gota crônica, ingestão/catabolismo proteico excessivo, infarto do miocárdio ↓ Em insuficiência hepática, desnutrição, má absorção, hiperidratação (excesso de líquidos EV), gestação

* Valores de referência de exames bioquímicos – Laboratório Central do IC-HCFMUSP.
Fonte: adaptada de Cardoso & Martins[57].

condições não nutricionais podem afetar os níveis dos exames bioquímicos, por exemplo, as proteínas plasmáticas são afetadas por doença hepática, metástase, disfunção renal, doença inflamatória intestinal, drogas, estresse metabólico, trauma, entre outros.

Provas funcionais

Função pulmonar

O teste de função pulmonar, por meio de testes espirométricos, pode constituir um método auxiliar na avaliação nutricional, uma vez que ele é capaz de detectar precocemente doenças respiratórias que possuem prevalência de desnutrição muito alta. Entre as doenças respiratórias, tem-se a DPOC. Com relação à DPOC, aproximadamente 23% dos pacientes ambulatoriais e 34 a 50% dos pacientes hospitalizados apresentam desnutrição[52]. Na fibrose cística, com prevalência de 63% de desnutrição no momento da admissão, a desnutrição é considerada um dos principais fatores de mau prognóstico da doença[57].

A espirometria também pode ser utilizada como método de triagem em grupos considerados de alto risco para o desenvolvimento dessas doenças, que são os fumantes ou ex-fumantes recentes, com mais de 45 anos e indivíduos expostos a substâncias inalatórias no trabalho. Ainda, os testes de função pulmonar auxiliam na identificação de pacientes com maior risco cirúrgico e de complicações pulmonares pós-operatórias, permitindo identificar anormalidades que podem ser revertidas ou melhoradas antes do ato cirúrgico[58,59].

A espirometria mede volumes e fluxos aéreos, principalmente capacidade vital lenta (CV), capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e suas relações (VEF1/CV e VEF1/CVF)[60].

A Tabela 11 indica, por meio de valores de referências nacionais de normalidade, a quantificação dos distúrbios respiratórios.

Função cardíaca

Entre as complicações decorrentes da insuficiência cardíaca (IC), encontra-se a desnutrição energético-pro-

Tabela 11. Quantificação dos distúrbios

Distúrbio	VEF1	CV(F)	VEF1/CVF
Leve	≥ 60%	> 60%	≥ 60%
Moderado	41-59%	51-59%	41-59%
Grave	≤ 40%	≤ 50%	≤ 40%

Fonte: Pereira[42].

teica que ocorre nos estágios avançados da doença e constitui importante fator preditivo de redução da sobrevida nos doentes com IC, independentemente da idade e da classe funcional da insuficiência cardíaca[61,62].

A redução da capacidade funcional, avaliada por diferentes métodos, associa-se a pior prognóstico. Além de adequada para a estimativa de prognóstico, a avaliação funcional também está indicada para estimar a gravidade da síndrome, identificar mecanismos fisiopatológicos subjacentes (diagnóstico diferencial de dispneia), avaliar a resposta a intervenções terapêuticas e auxiliar na prescrição de exercício (Quadro 7).

Força do aperto de mão

O uso da dinamômetro ou força de aperto de mão não dominante (FAM), método de fácil manuseio e baixo custo, pode estar indicado para populações em que outros métodos (ASG, PCT, CMB, IMC) não conseguiram detectar a desnutrição por causa da ausência de evidências clínicas, como é o caso de pacientes cirróticos[63]. Não é fácil a aplicação de métodos usuais na avaliação nutricional de pacientes com cirrose hepática. Não existe, até o momento, um método considerado padrão-ouro nessa situação clínica. Especificamente em pacientes cirróticos a prevalência de desnutrição é alta, independentemente da causa da doença. O diagnóstico da desnutrição nesse grupo e a intervenção nutricional precoce são essenciais para o acompanhamento desses pacientes. Estudos sugerem que o modelo multicompartimental (massa celular corpórea, água corpórea total-intracelular e extracelular, gordura corpórea, conteúdo mineral ósseo) proporcionou avaliação mais precisa da desnutrição proteico-energética na cirrose.

Embora poucos estudos tenham sido feitos sobre a avaliação da composição corpórea na doença hepática crônica, espera-se que a análise da composição corpórea possa proporcionar informações adicionais e mais precisas sobre o estado nutricional desses pacientes.

Mesmo com bons resultados apresentados na avaliação multicompartimental, os métodos usados para sua detecção ainda esbarram em dificuldades técnicas e de alto custo.

Por outro lado, a FAM figura como método alternativo à avaliação multicompartimental pelo baixo custo, simplicidade e praticidade para aplicação. A BIA tem sido muito utilizada como valor preditivo e prognóstico por meio do AF. Assim, podendo considerá-los bons métodos para avaliar o paciente cirrótico até o momento[64].

Quadro 7. Classe funcional da insuficiência cardíaca

Classe funcional	Características
I	Paciente assintomático em suas atividades habituais
II	Paciente assintomático em repouso
	Sintomas são desencadeados pela atividade física habitual
III	Paciente assintomático em repouso
	Atividade menor que a habitual causa sintomas
IV	Paciente com sintomas (dispneia, palpitações e fadiga), ocorrendo durante as menores atividades físicas e mesmo em repouso

Fonte: Guimarães et al.[48].

Considerações finais

No Brasil, em hospitais públicos, a prevalência da desnutrição energético-proteica ocorre em torno de 50% dos doentes hospitalizados, com graves consequências sobre a morbidade e a mortalidade deles.

A prática rotineira de avaliação nutricional representa o primeiro passo para o planejamento da terapia nutricional com a finalidade de tratar os distúrbios nutricionais do paciente hospitalizado ou ambulatorial. Apenas com a obtenção da história nutricional, do exame físico, da medida de peso e altura já é possível estabelecer, de maneira geral, a condição do estado nutricional do enfermo. Métodos de avaliação de composição corpórea e medidas bioquímicas, como dosagem de proteínas total e de síntese hepática, entre outras, refinam o diagnóstico de desnutrição por perda ou excesso. Em ambiente de pesquisa, há metodologia para avaliação de composição corpórea mais sofisticada e que envolve aparelhagem complexa e de alto custo.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária estimula a prática da triagem ou do rastreamento nutricional nos hospitais. Instrumentos específicos de realização rápida e sem custo identificam os doentes com risco nutricional, que devem ser encaminhados para uma investigação mais profunda das alterações do estado nutricional, do planejamento e da terapia nutricional.

Referências bibliográficas

1. DiMaria-Ghalili RA. Changes in nutritional status and post operative outcomes in elderly CABG patients. Biol Res Nurs. 2002;4:73-84.
2. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG)-cachexia-anorexia in chronic wasting diseases and nutrition in geriatrics. Clin Nutr. 2010;29:154-9.
3. American Dietetic Association (ADA). Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutrition assessment. Council on Practice (COP) Quality Management Committee. J Am Diet Assoc. 1994;94:838-9.
4. American Society for Parenteral and Enteral Nutriton (ASPEN). Definition of terms used in ASPEN guidelines and standards. ASPEN board of directors. Nutr Clin Pract. 1995;19:1-3.
5. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parental and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002, Clin Nutr. 2003;415-21.

6. Raslan M, Gonzalez MC, Dias MCG, Nascimento M, Castro M, Marques P, et al. Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. Nutrition. 2010;26:721-6.
7. Raslan M, Gonzalez MC, Torrinhas RS, Ravacci GR, Pereira JCR, Waitzberg DL. Complementarity of Subjective Global Assessment (SGA) and Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) for predicting poor clinical outcomes in hospitalized patients. Clinical Nutrition. 2011;30:49-53.
8. Nutrition Screening Initiative. Nutrition interventions manual for professionals caring for older Americans: project of the American Academy of Family Physicians, The American Dietetic Association, and National Council on Aging. Washington, DC, 1994.
9. Sieber CC. Nutritional screening tools – how does the mna(r) compare? Proceedings of the session held in Chicago May 2-3, 2006 (15 Years of Mini Nutritional Assessment). J Nutr Health Aging. 2006;488-94.
10. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Araujo CL, Silveira DH. The usefulness of subjective global assessment to evaluate nutritional risk in obese surgical patients. Clin Nutr. 2005;24:544-5.
11. Kyle UG, Genton, Pichard C. Hospital length of stay and nutritional status. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8:397-402.
12. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, price S, Strud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the "malnutrition universal screening tool" (MUST) for adults. Brit J Nutr. 2004;799-808.
13. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: the mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. Nutr Rev. 1996; 59-65.
14. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? J Parenter Enteral Nutr. 1987;8-13.
15. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition. 1999;116-22.
16. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mininutritional assessment (MNA-SF). J Gerontol A Biol Med Sci. 2001;366-72.
17. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Hanci V, Erdem E. Comparison of two nutrition assessment techniques in hospitalized patients. Nutrition. 2004;428-32.
18. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD. Indications and limitations of the use of subjective global assessment in clinical practice: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006;263-9.
19. Ottery FD. Cancer cachexia prevention, early diagnosis and management. Cancer Pract. 1994;123-31.
20. Smith LC, Mullen JL. Nutritional assessment and indications for nutritional support. Surg Clin North Am.1991;449-57.
21. Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. Gastroenterol Clin North Am. 1998; 347-69.
22. DeHoog S. Avaliação do estado nutricional. In: Mahan KL, Escott-Stump S Krause: alimentos, nutrição & dietoterapia. 9.ed. São Paulo: Roca; 1998. p.371-96.
23. Waitzberg DL, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.255-78.
24. Waitzberg DL, Dias MCG. Guia básico de terapia nutricional – manual de boas práticas. São Paulo: Atheneu; 2005.
25. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee. Geneva: WHO; 1995.
26. Steven BH, Baunmgartner RN, Pan S (eds.). Avaliação nutricional da desnutrição por métodos antropométricos. In: Shills ME, Oslon JÁ, Shike M, Ross AC. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9.ed. Barueri: Manole; 2003.
27. Ottery FD. Rethinking nutritional support of the cancer patient: the new field of nutritional oncology. Semin Oncol. 1994;770-8.
28. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. Crit Rev in Oncol Hematol 2000;34(3)137-66.
29. Blackburn GL, Bistrian BR. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. J Parenter Enteral Nutr. 1977;11-22.
30. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. Med Clin North Am. 1979;11103-15.
31. Frankenfield DC, Rowe WA, Smith JS, Cooney RN. Validation of several established equations for resting metabolic rate in obese and nonobese people. J Am Diet Assoc. 2003;1152-9.
32. Keys A, Fidanza F, Kcarvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. J Chron Dis 1972;329-43.
33. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 1997.
34. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. Prim Care. 1994; 55-67.
35. Osterkamp LK. Current perspective on assessment of human body proportions of relevance to amputees. J Am Diet Assoc. 1995;215-8.
36. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. J Am Geriatr Soc. 1985;116-20.
37. Matarese LE. Nutrition support handbook. Cleveland: The Cleveland Clinic Foundation; 1997.
38. Kamimura MA. Avaliação nutricional. In: Cuppari L (ed.). Guia de nutrição – nutrição clínica no adulto. Barueri: Manole; 2002. p. 89-127.
39. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998.
40. Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. São Paulo: Manole; 2000.
41. Acuña K, Cruz T. Avaliação do estado nutricional de adultos e idosos e situação nutricional da população brasileira. Arq Bras Endocrinol Metab. 2004;345-61.
42. Gibson RS. Nutritional assessment: a laboratory manual. Oxford: Oxford University; 1993.
43. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. Am J Clin Nutr. 1981;2540-5.
44. Walton C, Lees B, Crook D, Godsland IF, Stevenson JC. Relationships between insulin metabolism, serum lipid profile, body fat distribution and blood pressure in healthy men. Atherosclerosis. 1995;35-43.
45. Von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, Montvilas P, Dimcevski G, Suciu G, et al. Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: a study of young adults. Int J Obes. 2003;941-9.
46. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. Am J Clin Nutr. 2000;72:694-701.
47. Kyle UG, Boseaus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Composition of ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. Clin Nutr 2004;1226-43.
48. Colín-Ramírez E (2012). Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. Nutrition. Article in press (DOI: 10.1016/j.nut.2011.11.033)
49. Kyle UG, Soundar EP, Genton L, Pichard C. Can phase angle determined by bioelectrical impedance analysis assess nutritional risk? A comparison between healthy and hospitalized subjects. Clin Nutr. 2012;31(6):875-81.
50. Thibault R, Pichard C. (2012). The Evaluation of Body Composition: A Useful Tool for Clinical Practice. Ann Nutr Metab. 2012;60:6-16.
51. Stobäus N, Pirlich M, Valentin L, Schulzke JD, Noman K. Determinants of bioelectrical phase angle in disease. Br J of Nutr. 2012;107:1217-20.
52. Baxter YC, Waitzberg DL, Peres G. Métodos não convencionais: estudo dietético e medida da qualidade de vida. In: Waitzberg DL (ed.). Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 305-19.
53. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphel A, Szramek A et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. Am J of Clin Nutrition. 2010;92(3):612-9.
54. Hattori K, Tatsumi N, Tanaka S. Assessment of body composition by using a new chart method. Am J of Hum Biology. 1997;9:573-8.
55. Dusingize JC, Hoover DR, Shi Q, Mutimura E, Kiefer E, Cohen M, et al. Association of serum albumin with markers of nutritional status among HIV-infected and uninfected Rwandan women. PLoS One. 2012;7(4):e35079.
56. Pison CM, Cherion C, Caron F, Court-Fortune I, Antonini MT, et al. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failule: a controlled randomized trial. Thorax. 2011;66: 953-60.
57. Cardoso SP, Martins C (eds.). Tabela de valores laboratoriais In: Cardoso SP, Martins C, eds. Interações droga-nutriente. Curitiba: Nutroclínica; 1998. p. 161-79.
58. Fernandes AC, Bezerra OMPA. Terapia nutricional na doença pulmonar obstrutiva crônica e suas complicações nutricionais. J Bras Pneumol. 2006;32(5):461-71.
59. Reis FJC, Oliveira MCL, Penna FJ, Oliveira MGR, Oliveira EA, Monteiro APAF. Quadro clínico e nutricional de pacientes com fibrose cística: 20 anos de seguimento no HC-UFMG. Rev Assoc Med Brás. 2000; 46(4):325-30.
60. Pereira CAC. Testes de função pulmonar. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2001. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/090.pdf.
61. Paiva SAR, Campana AO, Okoshi MP, Godoy I. Terapia nutricional como coadjuvante no tratamento do paciente com insuficiência cardíaca. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2004;14(1):186-1969.
62. Guimarães JI, Mesquita ET, Bocchi EA, Vilas-Boas F, Montera MW, Moreira MCV, et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol. 2002; 1-30.
63. Gottschall CA, Álvares-da-Silva MR, Camargo AC, Burtett RM, Silveira TR. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da hepatiteC: a aplicação da calorimetria indireta. Arq Gastroenterol. 2004;220-4.
64. Ritter L, Gazzola J. Nutritional evaluation of the cirrhotic patient: an objective, subjective or multicompartmental approach? Arq Gastroenterol. 2006;66-70.
65. Mercadal-Orfila G, Lluch-Taltavull J, Campillo-Artero C, Torrent-Quetglas M. Association between nutritional risk based on the NRS-2002 test and hospital morbidity and mortality. Nutr Hosp. 2012;27(4):1248-54.

Desnutrição na Prática Clínica 3

Dan Linetzky Waitzberg
Thaís Cardenas
Mariana Raslan

SUMÁRIO

Introdução

O Comitê de Nutrição da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1971, criou a expressão "desnutrição proteico-calórica", que inclui as diferentes fases de desnutrição, de moderadas a graves. Posteriormente, Caldwell et al. (1981) propuseram uma definição que bem se aplica ao paciente hospitalizado: "Desnutrição é um estado mórbido secundário a uma deficiência ou excesso, relativo ou absoluto, de um ou mais nutrientes essenciais, que se manifesta clinicamente ou é detectado por meio de testes bioquímicos, antropométricos, topográficos e fisiológicos". Atualmente, a desnutrição pode ser definida como "estado de nutrição em que uma deficiência, excesso ou desequilíbrio de energia, proteína e outros nutrientes causam efeitos adversos no organismo (tamanho, forma, composição) com consequências clínicas e funcionais"[1,2]. Por fim, segundo o Programa Mundial de Alimentos (PMA), caracteriza-se desnutrição como um estado em que a função física de um indivíduo é prejudicada ao ponto em que este não pode mais manter bom desempenho de suas funções corpóreas, como crescimento, gestação, lactação, trabalho físico e resistência e recuperação de doenças[3].

O presente capítulo apresenta a epidemiologia de desnutrição populacional e, em particular, de desnutrição hospitalar, com ênfase para sua prevalência no Brasil. A seguir, exploram-se os tipos de desnutrição, seu impacto metabólico e genético, suas manifestações e consequências clínicas.

É de fundamental importância identificar a desnutrição no ambiente hospitalar para evitar ou minimizar sua repercussão na evolução dos enfermos, pois a desnutrição hospitalar está associada ao desenvolvimento de complicações notadamente infecciosas, maior tempo de internação e aumento da mortalidade[2,4,5].

Epidemiologia da desnutrição populacional

Segundo relatório das Nações Unidas para a alimentação, cerca de 842 milhões de pessoas, 1 em cada 8, encontravam-se em situação de fome crônica no período de 2011-13, isto é, não consumiam alimentos suficientes para terem uma vida saudável e ativa. A maioria dessas pessoas ainda vive em regiões em desenvolvimento, enquanto 15,7 milhões se encontram nos países desenvolvidos[6].

A desnutrição continua sendo um dos maiores problemas de saúde pública nos países em desenvolvimento, principalmente no sudoeste da Ásia e na África, onde a dieta é frequentemente deficiente em macronutrientes (ocasionando desnutrição proteico-calórica) e micronutrientes (causando deficiência de micronutrientes espe-

cíficos), ou ainda ambos. A Figura 1 mostra a distribuição geográfica de desnutrição proteico-calórica infantil em países em desenvolvimento[6].

A desnutrição é causa direta de aproximadamente 300 mil mortes por ano em todo o mundo. Estima-se que aproximadamente um terço das mortes de crianças seja causada por desnutrição, apesar de raramente esta ser listada como a causa direta[3], havendo correlação entre risco de morte e grau de desnutrição (Figura 2)[6].

Em se tratando de distúrbios do estado nutricional, é importante ressaltar que a desnutrição por perda não deve ser a única preocupação das autoridades brasileiras. Entre 95,5 milhões de cidadãos de 20 anos de idade ou mais, existem 38,8 milhões (40,6%) com excesso de peso, dos quais 10,5 milhões são considerados obesos segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) nos anos de 2002 e 2003[8]. A mesma pesquisa confirmou que a desigualdade econômica do Brasil reflete que 22,2% das crianças de famílias com o menor rendimento per capita têm déficit de altura, enquanto 28,2% daquelas nascidas nas famílias com o maior rendimento estão com excesso de peso.

Segundo dados da POF, a população adulta brasileira apresenta 4% de desnutrição por perda, sendo esse valor compatível com dados internacionais, pois valores de até 5% são aceitáveis[8].

Figura 1. Prevalência de desnutrição entre crianças com menos de 5 anos de idade nos países em desenvolvimento.
Fonte: http://www.unicef.org.br – Relatório UNICEF (United Nations Children's Fund) – Situação Mundial da Infância 2007. Os números representam milhões de pessoas.

Figura 2. Causas de morte em crianças menores de 5 anos de idade. Dados de países em desenvolvimento coletados entre 2000 e 2003.
Fonte: adaptada de Müller O & Krawinkel M; 2005[3].

A POF de 2008-2009, que avalia a participação relativa de grupos de alimentos no total de alimentos disponíveis para consumo no domicílio, indicou que alimentos de origem vegetal (cereais, leguminosas e raízes e tubérculos) correspondem a 45% das calorias totais, vindo, a seguir, com 28%, alimentos essencialmente calóricos (óleos e gorduras vegetais, gordura animal, açúcar de mesa e refrigerantes e bebidas alcoólicas) e, com 19%, produtos de origem animal (carnes, leite e derivados e ovos). Frutas e verduras e legumes correspondem a apenas 2,8% das calorias totais, ou cerca de um quarto das recomendações para o consumo desses alimentos (pelo menos 400 gramas diárias ou cerca de 9%-12% das calorias totais de uma dieta de 2000 kcal diárias. Ainda evidencia que aumentos nos rendimentos levam a aumento intenso no teor total de gorduras e diminuição igualmente intensa no teor de carboidratos. A evolução recente da composição nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos, comparado aos resultados da POF 2002-2003, evidencia diminuição do teor em carboidratos compensada pelo aumento do teor em gorduras e em proteínas. Características negativas dos padrões de consumo, também evidenciadas em todo o país e em todas as classes de renda, foram o teor excessivo de açúcar (seja do açúcar de mesa, seja do açúcar adicionado pela indústria aos alimentos processados) e a participação insuficiente de frutas e hortaliças[50].

Em 2005, foi realizada em parceria com o Ministério da Saúde a "chamada nutricional" na região do semiárido brasileiro, observando-se que 6,6% das crianças apresentavam déficit estatural, sendo a maior prevalência observada nas famílias com mães sem instrução ou com menos de três refeições por dia. No entanto, na comparação com os dados sobre crescimento infantil da OMS, apesar de o Brasil apresentar déficits estaturais importantes, estes estão abaixo da média global e da média de países em desenvolvimento, apresentando resultados melhores que outros países sul-americanos como Bolívia, Colômbia, Guiana, Peru e Venezuela, perdendo apenas para Chile e Uruguai[9].

Considerando os dados da POF 2008-2009, pode se observar tendência secular da prevalência de défi cit de altura, défi cit de peso, excesso de peso e obesidade na população brasileira de meninos e meninas de 5 a 9 anos de idade.

Em ambos os sexos, a evolução do excesso de peso e da obesidade no primeiro e no segundo quinto da distribuição da renda familiar mostra estabilidade de prevalên-

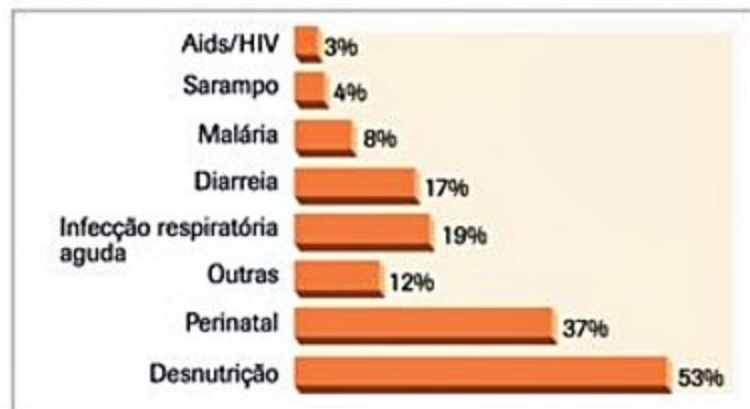



Tabela 1. Prevalência (%) de desnutrição em crianças menores de 5 anos, segundo a faixa etária no Brasil em 1989

Faixa etária	Percentual
0-5 meses	21,8
6-11 meses	26,4
12-23 meses	31,7
2-5 anos	32,5

Fonte: Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PSNS), 1989.

cias de 1975-1975 a 1989 e aumento explosivo de 1989 a 2008-2009. De 1974-1975 a 2008-2009, a prevalência de déficit de peso em adolescentes diminui de 10,1% para 3,7%, no sexo masculino, e de 5,1% para 3,0%, no sexo feminino. A prevalência de excesso de peso aumenta continuamente ao longo dos quatro inquéritos. Nos 34 anos decorridos de 1974-1975 a 2008-2009, a prevalência de excesso de peso aumenta em seis vezes no sexo masculino (de 3,7% para 21,7%) e em quase três vezes no sexo feminino (de 7,6% para 19,4%). A prevalência de déficit de peso em adultos declina continuamente ao longo das pesquisas. Em homens, de 8,0%, em 1974-1975, para 4,4%, em 1989, para 3,1%, em 2002-2003, e para 1,8%, em 2008-2009. Em mulheres, de 11,8%, em 1974-1975, para 6,4%, em 1989, para 5,6%, em 2002-2003, e para 3,6%, em 2008- 2009. Essas séries históricas indicam o controle da desnutrição na população adulta brasileira, uma vez que frequências de até 5,0% de déficit de peso são compatíveis com a proporção de indivíduos constitucionalmente magros na população (WHO, 1995). Assim, a análise das pesquisas indica que a desnutrição ainda está presente nos primeiros anos de vida, mas o excesso de peso e a obesidade são prevalentes em todas as demais idades. A desnutrição na infância está concentrada nas famílias com os mais baixos rendimentos e o excesso de peso e a obesidade são encontrados com grande frequência, a partir de 5 anos de idade, em todos os grupos de renda e em todas as regiões brasileiras[51,52].

De maneira geral, a prevalência da desnutrição no Brasil foi reduzida em cerca de 50%, variando de 13,5% em 1996 para 6,8% em 2006/7. Essa redução pode ser atribuída ao aumento da escolaridade materna, crescimento do poder aquisitivo das famílias, expansão da assistência à saúde e melhoria nas condições de saneamento[10].

Epidemiologia de desnutrição hospitalar

A prevalência da desnutrição em pacientes hospitalizados tem sido amplamente documentada nas últimas três décadas e pode ocorrer de 19 a 80%, como mostra a Tabela 2, de acordo com o país e grupo de pacientes estudados[2,11].

Pacientes hospitalizados em estado nutricional depauperado apresentam elevados riscos de desenvolver maiores taxas de complicações e mortalidade[5] e representam custos aumentados para a instituição e sociedade[4]. Quanto maior for o período de permanência hospitalar, maior será o risco de agravar a desnutrição, criando um ciclo vicioso com prejuízo ao doente[4].

Com a progressiva deterioração nutricional, as funções cardíaca, respiratória, intestinal, renal e imunológica podem estar acometidas, e, consequentemente, os riscos de complicações, principalmente as infecciosas, encontram-se aumentados[12,13].

O doente internado sofre mudanças em seu metabolismo decorrentes da própria doença e do tratamento que esta necessita. Essa situação pode implicar redução da ingestão alimentar ou mesmo jejum, com impacto nas necessidades energéticas e proteicas e no metabolismo intermediário, caracterizando desequilíbrio metabólico[14].

Tabela 2. Incidência de desnutrição proteico-calórica hospitalar

País	Grupos de pacientes	Incidência de desnutrição
EUA – Bistrian, 1974	Cirurgia geral	50%
Inglaterra – Hill, 1977	Cirurgia geral	25-40%
EUA – Willcuts, 1978	Cirurgia geral	65%
Suécia – Warnold, 1978	Cirurgia vascular	37%
Tailândia – Tanphaichitr, 1980	Medicina geral/ cirurgia	50-80%
EUA – Willard, 1980	Medicina geral/ cirurgia	31%
Suécia – Asplund, 1981	Medicina interna/ psiquiatria	30%
Dinamarca – Jensen, 1982	Cirurgia abdominal	28%
Suécia – Symreng, 1982	Cirurgia abdominal	26%
EUA – Meguide, 1985	Câncer	44%
Holanda – V. Hoof, 1986	Câncer	74-80%
Espanha – Gassul, 1986	Doença inflamatória intestinal	85%
Inglaterra – Blastow, 1993	Cirurgia ortopédica	19%
Nova Zelândia – Pettigrew, 1994	Cirurgia geral	28%
Brasil – Waitzberg, 2001	Medicina geral/ cirurgia	48%
Espanha – Trellis & Lopes, 2002[7]	Idosos disfágicos	32%
Suíça – Pichard et al., 2004[8]	Medicina geral	57,8%
Espanha – De la Cruz, 2004[9]	Medicina geral	65,7%
Índia – Dwyer et al., 2005[10]	Pacientes ortopédicos	48,8%

Fonte: adaptada de Waitzberg et al.[11].

No Brasil, 15 a 20% dos pacientes são internados já sofrendo de desnutrição por perda, em parte por causa de doença de base, precárias condições socioeconômicas e sistema de saúde pouco equipado para atendê-los precocemente. Por sua vez, triagem, avaliação e intervenção nutricionais inadequadas têm contribuído para o agravamento do estado nutricional durante a hospitalização[15].

A Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (SBNPE) promoveu e realizou o Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional Hospitalar (Ibranutri), estudo epidemiológico e transversal, que avaliou o estado nutricional de 4 mil pacientes internados na rede pública hospitalar de doze Estados brasileiros e do Distrito Federal entre maio e novembro de 1996. Dos doentes pesquisados, 45,4% estavam internados em hospitais do SUS, 26,1% em hospitais-escola, 14,5% em hospitais conveniados ao SUS e 14,1% em hospitais filantrópicos[15].

Todos os doentes foram entrevistados pessoalmente pelos investigadores por meio da Avaliação Subjetiva Global (ASG), um método de avaliação do estado nutricional.

Os prontuários médicos foram estudados em relação a variáveis objetivas de avaliação nutricional. Ver detalhes sobre a ASG no Capítulo 2, "Triagem e avaliação do estado nutricional".

Detectou-se prevalência de 48% de desnutridos, sendo 12,6% graves e 35,5% moderados. É importante ressaltar que 81,2% dos pacientes avaliados não possuíam nenhuma referência ao estado nutricional em seu prontuário médico, e a albumina sérica estava anotada em apenas 23,5% dos casos[15].

O percentual de desnutrição modificou-se em relação ao tempo de internação dos pacientes, de sorte que os doentes avaliados nas primeiras 48 horas de admissão hospitalar tiveram 31,8% de desnutrição. A permanência por quinze dias internados faz essa cifra dobrar para 61%[15].

A desnutrição hospitalar no Brasil é maior na Região Nordeste, como se pode ver na Tabela 3.

Em estudo de coorte retrospectivo de uma subpopulação de 709 pacientes adultos do estudo Ibranutri, notou-se que a incidência de complicações nos enfermos desnutridos foi de 27%, e de 16,8% em nutridos. Os custos hospitalares aumentaram em 60,5% para os doentes desnutridos, e a mortalidade foi de 12,4% para desnutridos *versus* 4,7% em nutridos[15]. Os pacientes desnutridos permaneceram internados por mais tempo quando comparados ao nutridos (mediana: nove dias *versus* seis dias, respectivamente).

Em 2003, a Federação Latino-Americana de Nutrição Parenteral e Enteral (FELANPE) organizou o Estudo Latino-Americano de Nutrição (ELAN), realizado em treze países da América Latina, incluindo o Brasil. Em 9.348 pacientes hospitalizados, observou-se prevalência de desnutrição de 50,2%[16].

Apesar de amplamente reconhecida por sua prevalência e consequências prejudiciais, o diagnóstico e tratamento da desnutrição hospitalar ainda são negligenciados. Em novembro de 2003, o Committee of Ministers of Council of Europe, baseado na Declaração Mundial de Direitos Humanos de 1948, publicou importante resolução reconhecendo que a atenção nutricional ao paciente hospitalizado é um direito humano que necessita urgentemente ser cumprido[17].

Os dados obtidos por diferentes pesquisadores em diversos centros médicos mostram que a desnutrição é um problema altamente prevalente no âmbito hospitalar, correlacionado diretamente com maior risco de complicações e maior tempo de internação. Portanto, é de responsabilidade dos profissionais de saúde envolvidos nos cuidados dos doentes combater essa condição.

Tabela 3. Prevalência de desnutrição hospitalar de acordo com a região geográfica

Região geográfica	Prevalência de desnutrição (%)
Norte e Nordeste	60,9
Sul	42,9
Sudeste	42,8
Centro-oeste	34,8

Fonte: Ibranutri (Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional Hospitalar)[15].

Desnutrição primária e secundária

A desnutrição hospitalar pode ser uma conjugação da desnutrição primária consequente do baixo nível socioeconômico, que dificulta a aquisição de aporte proteico-calórico adequado, em associação à desnutrição secundária, causada pela própria condição clínica do paciente, como câncer, infecção ou doenças crônicas[18]. O Ibranutri mostrou que 31,8% dos pacientes avaliados nas primeiras 48 horas de internação já vieram desnutridos de suas casas e ambiente[15].

Ressalta-se que a desnutrição envolve não somente deficiências proteicas e calóricas, mas também deficit de micronutrientes como fosfato, zinco, cobre, selênio, ferro, vitaminas A, B e E, que podem influenciar diretamente o desenvolvimento de infecções em âmbito hospitalar[13].

Em qualquer área da medicina, a ausência de uma avaliação adequada do estado do doente que ingressa e permanece no hospital impede e dificulta seu diagnóstico correto e tratamento ideal. Portanto, se a triagem, ou a avaliação nutricional, não for feita no momento da admissão hospitalar e durante a internação, os pacientes correm risco de desnutrir ao longo do tempo de internação, e os que já estavam desnutridos podem agravar ainda mais seu quadro[15]. Os diferentes métodos de avaliação nutricional, incluindo exames clínicos, antropométricos e bioquímicos, encontram-se detalhadamente descritos no Capítulo 2 – Triagem e avaliação do estado nutricional.

Desnutrição terciária

À medida que aumenta o tempo de internação, também aumentam os riscos de desnutrição.

Essa observação, já documentada em estudos anteriores, foi também encontrada pelos pesquisadores do Ibranutri. Aproximadamente 44,5% dos 1.108 pacientes internados por um período de três a sete dias eram desnutridos. Esse índice aumentou para 51,2% dos 924 pacientes internados de oito a quinze dias e saltou para 61% dos enfermos que permaneceram hospitalizados por mais de quinze dias[15].

Durante a evolução da desnutrição, diversas alterações orgânicas e funcionais acontecem no organismo debilitado, com prejuízo as funções hematológicas (anemia e redução leucocitária), cardiovascular e renal (perda de massa celular no coração e rins, proporcional à depleção de massa magra), respiratório (hipotrofia da musculatura acessória e diafragmática), digestório (diminuição de secreções gástricas, pancreáticas e biliares, atrofia do trato gastrointestinal e pâncreas, má absorção de nutrientes, aumento da permeabilidade intestinal e supercrescimento bacteriano) e imunológico (podendo causar atrofia dos tecidos linfáticos e inadequada resposta imunológica)[19].

Assume também grande importância na etiologia da desnutrição hospitalar o aspecto "iatrogênico", ocasiona-

do pelos longos períodos de jejum a que o paciente é submetido, pela intolerância a alimentação hospitalar, alteração do paladar, falta de apetite, mudança de hábitos e de tipos de alimentos, sem falar dos aspectos fisiológicos ligados à doença e hospitalização. Somam-se a isso a divisão de responsabilidade comum na área de atendimento da saúde e a rotatividade de pessoal responsável, provocando grave descompasso entre a quantidade ofertada de nutrientes, a verdadeira ingestão do paciente e as necessidades aumentadas que ele possui[11].

Desprezar a suplementação das necessidades calóricas e nutricionais de pacientes contribui para o aumento da desnutrição hospitalar. Ainda existe, em boa parte dos hospitais do Brasil, a desvalorização do estado nutricional dos doentes, havendo poucos planos e metas para a identificação e correção do problema. Em parte, essa situação se deve à falta de consciência da equipe de saúde sobre a importância do estado nutricional, dos diferentes tipos de desnutrição e de sua relação com a evolução clínica do doente[15].

Figura 3. Paciente com desnutrição do tipo marasmo, sem massa gordurosa e muscular.

Tipos de desnutrição

Em pediatria são definidos dois tipos de desnutrição proteico-calórica: o marasmo e o *kwashiorkor*, que podem ocorrer de forma isolada ou combinada. Na década de 1970, buscou-se aplicar essas mesmas denominações aos diferentes tipos de desnutrição do adulto, guardando-se as devidas ressalvas.

Marasmo

Considerado o estágio final do processo de caquexia, no marasmo os depósitos orgânicos de gordura estão reduzidos. Causado por doenças crônicas e indolentes, como câncer não obstrutivo do aparelho digestório ou doença pulmonar crônica, o marasmo é de fácil diagnóstico pelo exame clínico do paciente, que se encontra emagrecido e sem massa gordurosa e muscular, como pode ser observado na Figura 3[20].

O perfil de avaliação nutricional do paciente portador de marasmo mostra peso inferior a 80% do ideal, prega cutânea de tríceps menor que 3 mm, circunferência muscular do braço inferior a 15 cm, altura inferior a 60% do padrão e hipoalbuminemia não inferior a 2,8 g/dL. Apesar da aparência mórbida, as condições de imunocompetência, cicatrização de feridas e resistência ao estresse moderado estão relativamente conservadas. A perda de peso pode resultar em extremo emagrecimento, levando a funções corporais diminuídas, o que é indicado pela temperatura abaixo do normal, diminuição da frequência cardíaca e taxa metabólica e constipação. Em alguns casos, pode-se observar diarreia de jejum (fezes pequenas contendo muco)[20].

O marasmo constitui uma adaptação à desnutrição crônica, uma vez que responde ao tratamento nutricional. Mas é importante instituir o tratamento nutricional de forma cautelosa para evitar desequilíbrios metabólicos componentes da síndrome do roubo celular, como hipofosfatemia e insuficiência respiratória[11].

Kwashiorkor

Kwashiorkor é um termo africano originado em Gana e significa "a doença da criança substituída", utilizado pela doutora Cicely Williams ao definir a síndrome que ocorre quando a mãe interrompe o aleitamento materno precocemente para amamentar o mais novo bebê que nasceu. Essas crianças são alimentadas com mingaus ricos em carboidratos e pobres em proteínas, e apresentam baixo peso, crescimento inadequado, edema de membros inferiores e ascite[21].

O *kwashiorkor*, classicamente descrito em crianças, com presença de edema, hepatomegalia, alteração de cabelo e da pele, é pouco encontrado nas enfermarias de adultos hospitalizados. Contudo, ocorre semelhança notável entre adultos e crianças nas manifestações de hipoalbuminemia, depressão de imunidade celular, presença de edema e ascite, como observado na Figura 4[6].

Em oposição ao marasmo, o *kwashiorkor* está ligado a situações ameaçadoras de vida, como trauma e infecção, em doentes geralmente internados em unidades de

Figura 4. Paciente com desnutrição tipo *kwashiorkor*. (Fotos gentilmente cedidas pela Dra. Maria Cristina Gonzáles Barbosa-Silva.)

tratamento intensivo, muitas vezes recebendo soluções de glicose a 5% por um período de dez a quinze dias[11].

Sob o ponto de vista clínico, as reservas gordurosas e musculares podem estar normais, aparentando falsamente um bom estado nutricional. Estão presentes edema, ruptura da pele e má cicatrização (Figura 5). Um sinal de *kwashiorkor* é a queda de cabelo ou a saída fácil e indolor de três ou mais fios quando um tufo de cabelo é puxado[6].

Laboratorialmente, encontram-se hipoalbuminemia inferior a 2,8 g/dL, transferrina inferior a 150 mg/dL, leucopenia inferior a 1.500 linfócitos/mm^3 e anergia cutânea aos antígenos de hipersensibilidade tardia[11].

É melhor prevenir do que tratar o *kwashiorkor* do adulto. A prevenção requer reconhecimento precoce dos estados graves hipermetabólicos e administração diária das necessidades proteico-calóricas.

Desnutrição proteico-calórica mista

Essa forma combinada de marasmo e *kwashiorkor* acontece quando um paciente marasmático é submetido a estresse agudo, como trauma cirúrgico ou infecção, de modo que o *kwashiorkor* se soma à desnutrição calórica prévia. Trata-se de uma condição muito séria por causa da tendência a infecção e outras complicações. Deve ser reconhecida e tratada de imediato[6,20].

Nutrigenômica da desnutrição

Os eventos metabólicos, que podem ser diagnosticados clinicamente ou por meio de testes bioquímicos durante a fisiopatologia da desnutrição, são respostas ao poderoso estímulo da desnutrição e obedecem a uma sequência precocemente organizada pela alteração na expressão de vários genes.

A expressão gênica pode ser alterada por diferentes componentes da dieta ou do jejum. Por exemplo, a falta de proteína pode diminuir a expressão de genes responsáveis pelo fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), contribuindo para o retardo de crescimento frequentemente observado em crianças com desnutrição, e o jejum pode modular a ação de vários hormônios e provocar a alteração de vias de sinalização e expressão gênica.

Experimentalmente, Zhang et al.[22] encontraram em ratos 46 genes que tiveram sua expressão aumentada no fígado em resposta ao jejum durante 48 horas, sendo muitos desses genes responsáveis por alterações funcionais, que estão resumidas na Figura 6.

Figura 5. Paciente com desnutrição tipo *kwashiorkor* apresentando edema e importante descamação da pele. (Fotos gentilmente cedidas pela Dra. Lilian Mika Horie.)

Os autores encontraram aumento na expressão de genes envolvidos na gliconeogênese e oxidação de ácidos graxos, além daqueles envolvidos no *turnover* proteico. Essas alterações metabólicas foram acompanhadas pelo aumento coordenado da expressão de genes que facilitam o transporte de aminoácidos neutros (LAT-1), glutamina e histidina (NAT-1), além de lactato e piruvato (MCT-2). Acredita-se que o *turnover* proteico hepático, induzido pelo jejum, quando comparado com o muscular, não se comporta como fonte primária de aminoácidos gliconeogênicos, mas sim para regular a quantidade citoplasmática e fornecer aminoácidos para reações de síntese e oxidação durante a ausência de nutrientes[22].

O jejum não causa somente o desequilíbrio na homeostase energética, mas promove uma resposta orquestrada semelhante à resposta de fase aguda, caracterizada por danos teciduais, inflamação, produção de radicais livres e outros tipos de insultos. Zhang et al.[22] observaram aumento moderado em pelo menos cinco genes que codificam proteínas de fase aguda e nos genes responsáveis pela resposta ao estresse, cinco deles com funções detoxificantes. Esses representam uma variedade de sistemas de detoxificação responsáveis pela degradação de compostos citotóxicos exógenos ou produzidos endogenamente (como os radicais livres).

Um *cluster* de genes que codificam proteínas transdutores de sinal teve sua expressão aumentada pelo jejum, incluindo a via da MAP quinase, proteína G/Rho e Src quinase. Especula-se que essas vias de sinalização participem da resposta de fase aguda, bem como das alterações metabólicas causadas pelo jejum. Observou-se diminuição significativa da via de sinalização a partir da insulina, em parte pelo aumento da expressão do gene que codifica a proteína pp63, a qual inibe a atividade tirosina quinase do receptor da insulina. Acredita-se que o aumento da pp63 junto com a elevação dos níveis séricos de cortisol, glucagon, catecolaminas e hormônio de crescimento são responsáveis pela resistência a insulina durante jejum e resposta de fase aguda[22].

Genes relacionados ao metabolismo de colesterol também foram alterados pelo jejum. Foi encontrado aumento importante naqueles associados à produção de ácidos biliares e catabolismo de receptores de LDL. O mesmo resultado foi observado por Endo et al.[23] em estudo utilizando ratos alimentados com três diferentes dietas na intenção de avaliar o efeito, no fígado, da qualidade e da quantidade da proteína oferecida. Todos os animais receberam a mesma dieta com exceção da fonte proteica. O primeiro grupo recebeu caseína (C), o segundo grupo recebeu glúten (G) e o terceiro grupo recebeu uma dieta totalmente livre de proteína (LPTN)[23].

Análises de *microarray* do tecido hepático revelaram que 111 genes foram modulados mais de duas vezes pela dieta G, quando comparada com a C; 281 genes foram alterados pela dieta LPTN, e todos foram associados com importantes funções fisiológicas como crescimento, me-

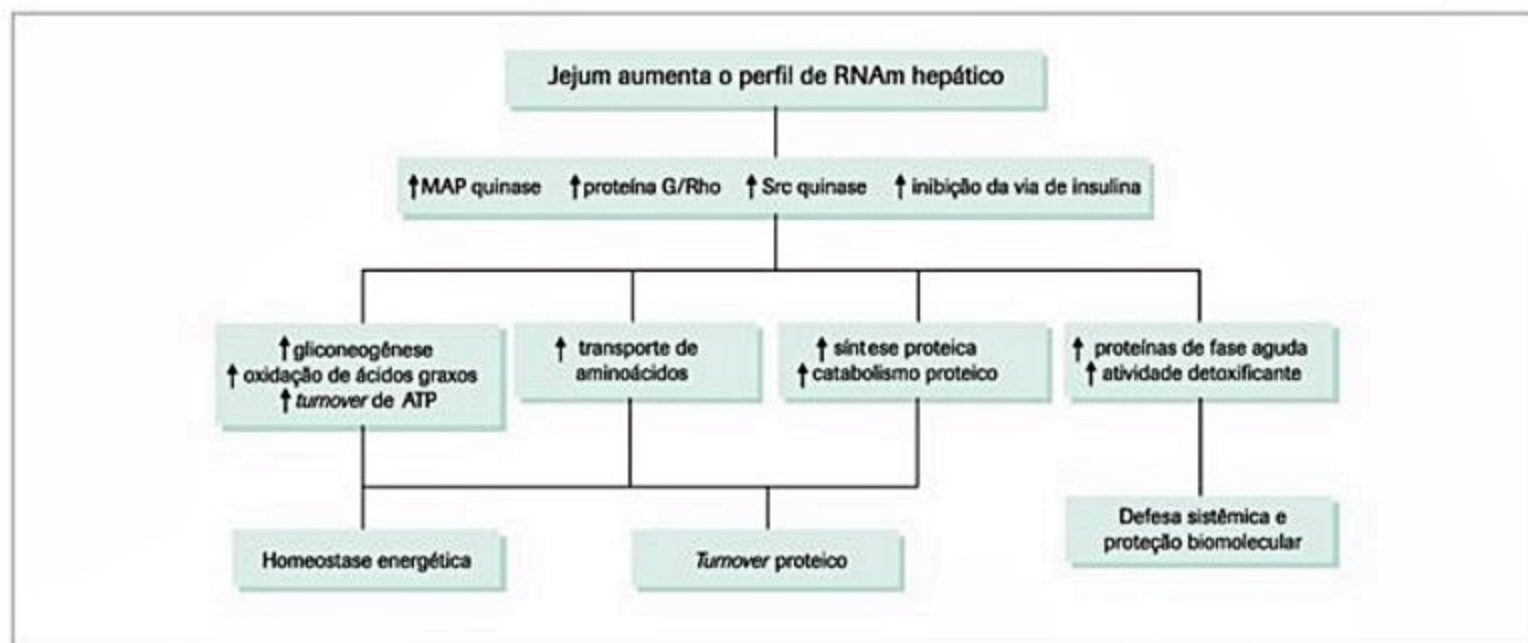



Figura 6. Resumo das alterações funcionais provocadas por genes.

Fonte: adaptado de Zhang et al.[19]

RNAm: RNA mensageiro (*ribonucleic acid*); MAP quinase: *mitogen-activated protein kinase*; proteína G/Rho: *protein G Rho family member*, Src quinase: *protein-tyrosine kinases, src*; ATP: adenosina trifosfato.

tabolismo, transdução de sinal e estrutura celular. Dos genes alterados, duas classes merecem destaque, aqueles relacionados com o metabolismo de colesterol e os que codificam proteínas inibidoras de ligantes de DNA[23].

A dieta rica em glúten foi capaz de aumentar a expressão de genes envolvidos na síntese e degradação do colesterol hepático. Os autores observaram aumento da expressão de todos os genes responsáveis pela síntese de colesterol e receptores de LDL, em paralelo com a redução das concentrações séricas de HDL e colesterol total. Inicialmente, os pesquisadores sugeriram que o efeito hipocolesterolêmico do glúten associava-se ao seu desequilíbrio de aminoácidos, em que a lisina e a treonina estão ausentes. Logo, essa possibilidade foi retirada, já que a suplementação desses dois aminoácidos não foi capaz de reverter os efeitos encontrados. Da mesma maneira, a via catabólica de colesterol também se mostrou ativa pelo aumento da expressão do gene que codifica a enzima Cyp7A1, importante marcapasso na síntese de ácidos biliares a partir de colesterol. Talvez a diminuição da concentração sérica de colesterol esteja finamente associada ao aumento de sua remoção da circulação, à excreção fecal e à produção de ácidos biliares[23].

Os dados encontrados mostram ainda que, de maneira diferente da dieta G, a dieta LPTN reduz a concentração sérica e a expressão de genes associados à síntese de colesterol. De acordo com Bassat e Mokady[24], a redução do metabolismo de colesterol, incluindo síntese de LDL, consequentemente leva ao acúmulo de colesterol hepático, hipocolesterolemia e esteatose hepática induzida pela deficiência proteica da dieta. Na clínica, segundo Bonnefoy et al.[25], a hipocolesterolemia é comumente encontrada em indivíduos hospitalizados, o que facilita o surgimento de esteatose hepática, sendo diretamente associada ao aumento da mortalidade em pacientes desnutridos.

Quando os autores compararam a expressão gênica entre animais com a dieta G e a LPTN, a expressão dos genes que codificam proteínas inibidoras de ligantes de DNA (Id-1 e Id-3) estava elevada em ambas as dietas. As Id são proteínas de dupla-hélice (HLH), assim como a maioria dos fatores de transcrição (bHLH), mas diferem das bHLH por não possuírem o domínio ligante de DNA. Proteínas Id formam heterodímeros com os fatores de transcrição bHLH, inibindo sua atividade ligante de DNA, e consequente regulação transcricional. Os fatores de transcrição bHLH são essenciais em programas de diferenciação de vários tipos celulares. Portanto, a interação Id/bHLH é proposta como principal evento regulador celular. Nesse trabalho, os autores observaram que, além do aumento na expressão de Id, duas isoformas de *upstream stimulatory factor* (USF), um fator de transcrição bHLH, importantes reguladores do gene IGFBP-1, estavam com a expressão gênica muito inferior ao grupo C[23].

Em resumo, a desnutrição causa alterações moleculares, que resultam em modificações fisiológicas no organismo, como resposta de fase aguda, mudança metabólica do anabolismo para catabolismo auxiliado pelo aumento do transporte de nutrientes a partir do tecido periférico, ativação de diversas vias de sinalização e inibição de outras, principalmente aquelas relacionadas à diferenciação celular. Em conjunto, essas alterações resultam em sintomas clínicos, como diarreia, má absorção de nutrientes, aumento da permeabilidade intestinal, enteropatias, bacteremias gram-negativas (entéricas), e resposta imunológica prejudicada. Até o momento, as intervenções nutricionais para o tratamento da desnutrição são pouco efetivas[26-28].

No entanto, graças ao surgimento da metagenômica, acredita-se que microrganismos presentes no intestino humano têm papel fundamental na absorção de nutrientes a partir dos alimentos, e em resposta à deficiência de nutrientes[26,28]. Nesse cenário, a quantidade de calorias deixa de ser fator determinante para o desenvolvimento da desnutrição, e infecções entéricas, resultantes da inflamação intestinal, tornam-se responsáveis pelo aumento da percentagem de crianças desnutridas em países em desenvolvimento[26].

A metagenômica é a análise genômica da comunidade de microrganismos de um determinado ambiente, por exemplo, do intestino, por técnicas independentes de cultivo. Essa técnica consiste na extração de DNA das fezes e construção de uma biblioteca metagenômica, permitindo acesso a genes de bactérias que anteriormente pela técnica de cultivo, não poderiam ser analisadas, e proporciona o conhecimento da capacidade metabólica e funcional do conjunto de bactérias presentes no intestino (microbiota intestinal). O genoma coletivo da microbiota encontrada no intestino é chamado de metagenoma[28].

Gupta et al.[26] mostraram que o metagenoma de crianças saudáveis e desnutridas, residentes sob as mesmas condições precárias de higiene e saneamento básico na Índia, é diferente. Foi observado aumento da quantidade de bactérias das famílias *Campylobacteraceae, Helicobacterceae, Bacteroidaceae e Porphyromonadaceae* em crianças desnutridas quando comparadas com as saudáveis. De acordo com os autores, o aumento específico dessas famílias de bactérias causa um desequilíbrio na microbiota intestinal da criança desnutrida, que resulta em sintomas clínicos, como inflamação, má absorção intestinal, infecções intermitentes, e prejuízo da resposta imunológica[26]. De maneira diferente, as crianças saudáveis, apresentaram microbiota intestinal enriquecida com *Lactobacillales, Enterobacteriales, Pseudomonadales, Chloroflexales, Xanthomonadales, Planctomycetales, Halobacteriales, Burkholderiales, Actinomycetales, Bifidobacteriales, Desulfovibrionales* e *Rhizobiales*. Essa comunidade intestinal favorece a maturação adequada da imunidade, e como consequência promove defesa eficiente contra patógenos intestinais[26]. Além disso, são responsáveis pela fermentação de carboidratos não digeríveis que resulta na produção de nutrientes, como ácidos graxos de cadeia curta (propionato, acetato e butirato), essenciais para a saúde intestinal[26].

As diferenças gerais entre as comunidades microbianas que residem no intestino da criança desnutrida e saudável estão ilustrados nas Figuras 7 e 8.

Tomadas em conjunto, as informações sugerem que. além do foco atual em soluções nutricionais, a prevenção e tratamento da desnutrição deve considerar o papel da microbiota intestinal como indicador de saúde do indi-

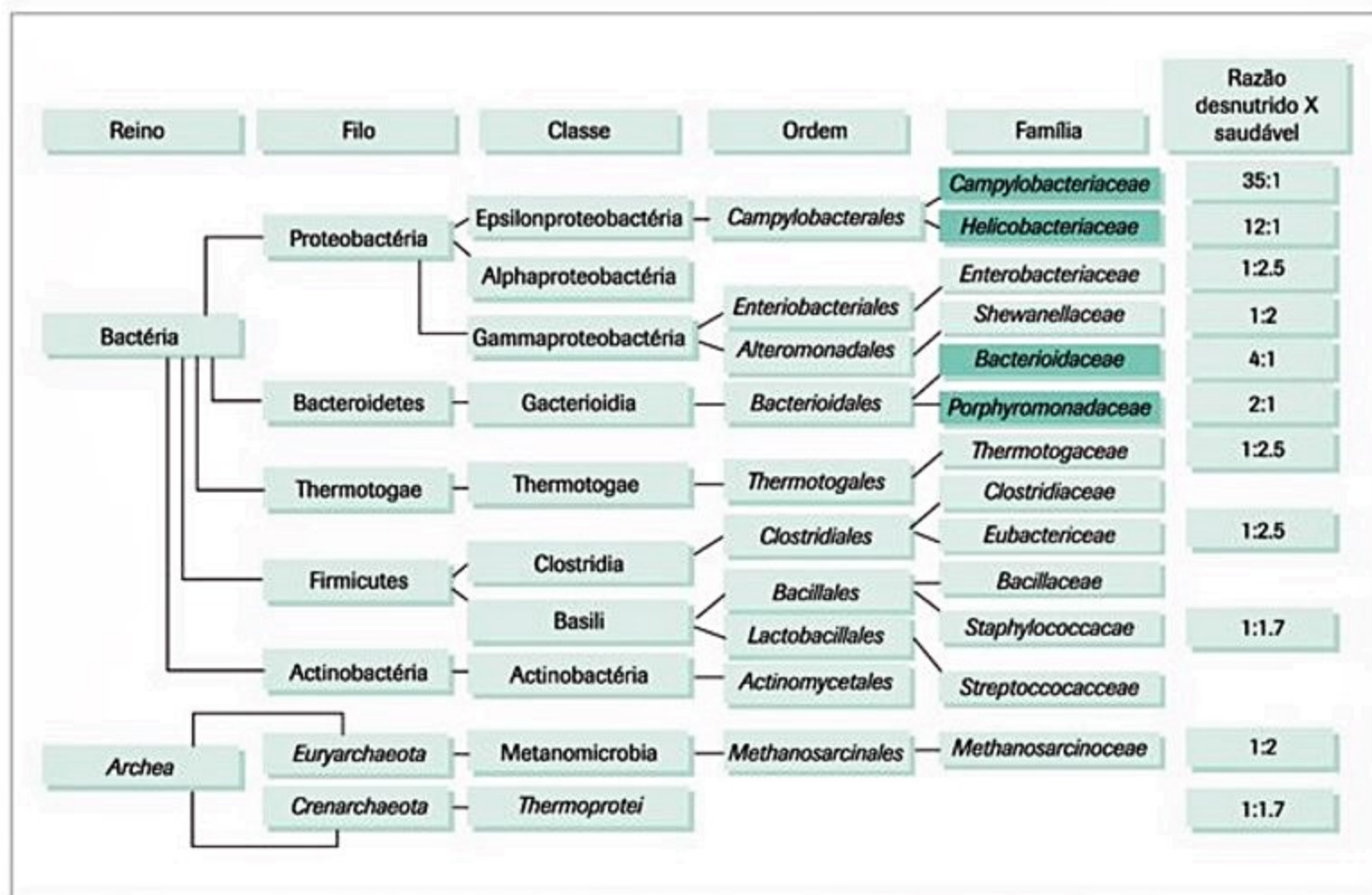



Figura 7. Diagrama representativo das principais bactérias encontradas em crianças saudáveis e desnutridas. Caixas escuras: famílias de bactérias encontradas em maior proporção nas crianças desnutridas.

Fonte: adaptada de Gupta et al.[26]

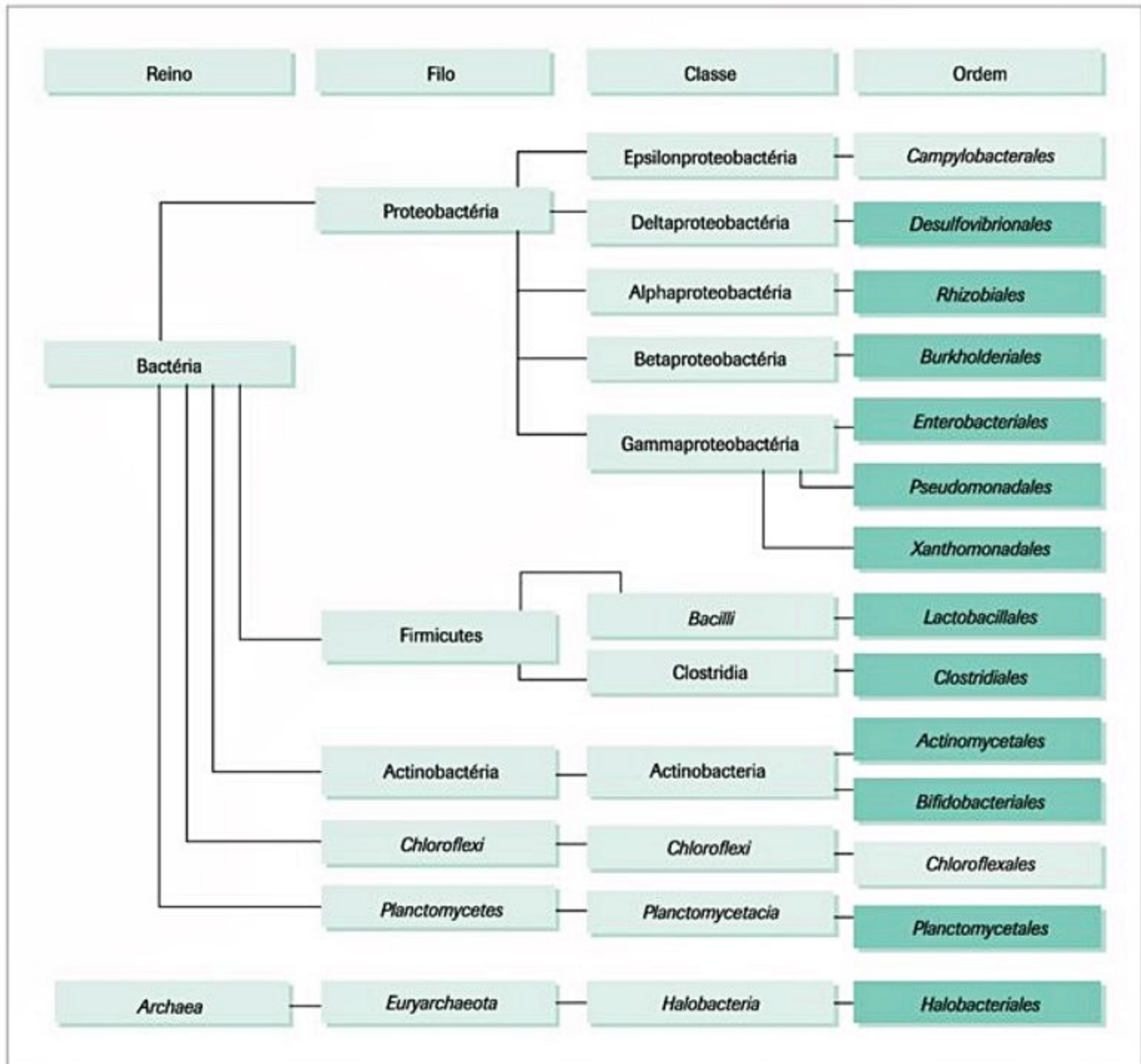



Figura 8. Diagrama representativo mostrando a distribuição taxonômica de sequências específicas de bactérias encontradas no intestino de crianças saudáveis e desnutridas. Caixas escuras: sequências identificadas em crianças desnutridas. Demais caixas: sequências identificadas em crianças desnutridas.
Fonte: adaptada de Gupta et al.[26]

víduo[26-28]. A manutenção da microbiota intestinal saudável, como observado no estudo de Gupta et al.[26], parece assegurar a capacidade de excluir patógenos e executar o funcionamento normal do intestino com reflexo direto na saúde[26]. Entretanto, vale ressaltar que para entender completamente o papel da microbiota intestinal na desnutrição, estudos incluindo diferentes características populacionais, como origem socioeconômica, região demográfica e idade, devem ser desenvolvidos[26,28].

Os achados moleculares ajudam a definir mecanismos básicos das mudanças metabólicas que ocorrem durante a desnutrição.

Resposta metabólica intermediária ao jejum

Um homem de 70 kg com 9 kg de gordura e 12,2 kg de proteína (13% de gordura, 87% de massa magra) perde a maioria de sua gordura (8 kg) e menos que a metade de sua proteína (4,6 kg). A oxidação proteica contribui com 21% do gasto total energético. Esse modelo exemplifica o que ocorreu com um americano, cujo peso era de 61,4 kg e índice de massa corporal de 20,75 kg/m^2. Esse paciente faleceu após 63 dias de jejum com perda de 25 kg do peso corporal (estimativa de 8 kg de gordura e 17 kg de massa muscular)[29].

Situações de jejum prolongado impõem o aumento da lipólise e da concentração plasmática de AGL. Tal aumento provoca elevação da captação dos ácidos graxos e, juntamente com a disponibilidade relativamente baixa de glicose, determina a maior oxidação dos ácidos graxos, principalmente nos músculos esqueléticos e no coração[30].

De acordo com Krieger[31], a perda de peso corporal em humanos de 40% durante o jejum agudo e de 50% em situações de semijejum é letal. Estudos em humanos demonstram que em desnutrição há perda de 25 a 50% de massa muscular e peso de órgãos, sendo o cérebro preferencialmente preservado. A reserva de gordura corporal pode ser quase completamente depletada subcutânea ou visceralmente. A composição da perda de peso corporal em humanos durante a privação alimentar varia de acordo com a adiposidade inicial. A perda de peso corpóreo e em determinados órgãos é demonstrada na Tabela 4[30,31].

Em condições de jejum e restrição energética, ocorre uma adaptação fisiológica comum de diminuição no gasto energético de repouso. Como a demanda energética diminui, há uma menor mobilização de substratos. Diferentemente do jejum, numa dieta hipocalórica há fornecimento de substratos exógenos, incluindo a glicose, que estimulam a secreção de insulina e não permitem intensidade na lipólise e oxidação de ácidos graxos. No entanto, no jejum há depleção de gordura corporal, aumento da concentração plasmática de ácidos graxos livres e aumento da oxidação lipídica. As fibras rápidas são obrigadas a se adaptar para utilizar os ácidos graxos como fonte energética[30].

A má nutrição é deletéria por diversas razões e causa depleção da massa muscular. Mesmo em indivíduos saudáveis, o jejum é prejudicial e resulta em desnutrição, sendo reconhecido como causa de maior tempo de internação. O jejum aumenta a resistência à insulina e provoca balanço nitrogenado negativo, prejudicando a função muscular[32].

No ambiente hospitalar, podemos encontrar desnutrição por perda simples ou complicada. Consideramos desnutrição complicada aquela associada às alterações devidas à resposta metabólica ao trauma ou a infecções. Um bom exemplo é representado por pacientes portadores de megaesôfago chagásico grau III, com indicação cirúrgica de esofagectomia e reconstrução do trânsito por tubo gástrico. Na fase pré-operatória, o paciente encontra-se geralmente com quadro de marasmo, ou seja, desnutrição não complicada. Na ausência de terapia nutricional pré-operatória e após a intervenção cirúrgica de grande porte, o paciente sofre de associação hipermetabólica e hipercatabólica de resposta metabólica ao trauma. Caso haja uma intercorrência, por exemplo, deiscência de anastomose e infecção, a condição metabólica nutricional vai se deteriorar mais rapidamente.

Tabela 4. Peso corpóreo e de vários órgãos em autópsia de indivíduos desnutridos

Peso corpóreo e de vários órgãos	Marasmo (% perda)	Sepse (% perda)
Peso corpóreo	39	44
Coração	35	31
Fígado	42	28
Rim	36	16
Baço	47	–
Cérebro	–	–
Pâncreas	5	3

Fonte: Krieger[31].

Resposta metabólica ao jejum agudo

A resposta orgânica ao jejum agudo requer adaptações metabólicas deflagradas pela hipoglicemia, que ocorre após 15 horas de jejum, por exaustão do glicogênio hepático (75 g) e muscular (150 g) e de glicose circulante[33].

Ocorre redução da taxa plasmática de insulina e elevação do glucagon, do cortisol e das catecolaminas. Essas modificações hormonais orientam o metabolismo intermediário para a produção de glicose a partir de precursores gliconeogênicos (lactato, glicerol e aminoácidos) no fígado e no rim. O lactato provém de glóbulos vermelhos e brancos, além das células do músculo esquelético. No fígado, o lactato é convertido em glicose pelo ciclo de Cori. Os aminoácidos gliconeogênicos são principalmente a alanina e a glutamina. A alanina pode ser convertida em glicose no fígado pelo ciclo de Felig. Ocorre aumento na oxidação de ácidos graxos, disponibilizando gordura como fonte energética, o que pode ser observado clinicamente pelo quociente respiratório de ± 0,7. Além disso, observa-se diminuição do gasto calórico, que se reflete em queda de 20 a 30% no consumo de oxigênio. Juntos, esses eventos provocam a rápida perda de peso corpóreo (de 2,2 a 4,5 kg) na primeira semana, que diminui posteriormente para aproximadamente 220 g/dia[33].

O jejum agudo (de 24 a 72 horas) promove o gasto das reservas de carboidratos (glicose e glicogênio) e depende, principalmente, da degradação proteica para prover aminoácidos como fonte de nova glicose (gliconeogênese) aos tecidos dependentes de glicose. Na ausência do estresse, esse processo é facilmente interrompido com a administração de proteínas ou calorias externas, ou ainda pela adaptação do organismo[11].

Jejum prolongado

Após as primeiras 72 horas de jejum, ocorrem alterações adaptativas que favorecem a mobilização de gordura e a redução da degradação proteica[34]. Como mostra a Figura 9, os lipídios se convertem na principal fonte de energia, e os corpos cetônicos, no meio principal de troca energética[11].

A glutamina, metabolizada pelo rim, é responsável por 45% da produção de glicose no jejum prolongado[11,34].

A utilização de corpos cetônicos pelo sistema nervoso central e sua difusão pela barreira hemoliquórica são

Figura 9. Distribuição de substratos durante jejum prolongado.
Fonte: adaptada de Waitzberg[11].

facilitadas. Até 70% das necessidades energéticas do cérebro, na situação de jejum prolongado, são satisfeitas com a utilização de corpos cetônicos. Essa modificação metabólica conduz para a diminuição da glicemia e elevação dos ácidos beta-hidroxibutírico e acetoacético, além de ácidos graxos livres (Figuras 10 e 11). Esse processo pode ser rapidamente revertido com a administração de glicose ou aminoácidos[34].

Resposta metabólica ao trauma

Agressão pode ser entendida por todo evento agudo que compromete, além da função de um órgão ou sistema, a homeostase do organismo e acarreta resposta fisiopatológica complexa, independentemente do evento agudo, mas comum às diferentes situações clínicas. Alterações cardiovasculares, hormonais, metabólicas, inflamatórias, imunológicas e nutricionais estão geralmente associadas

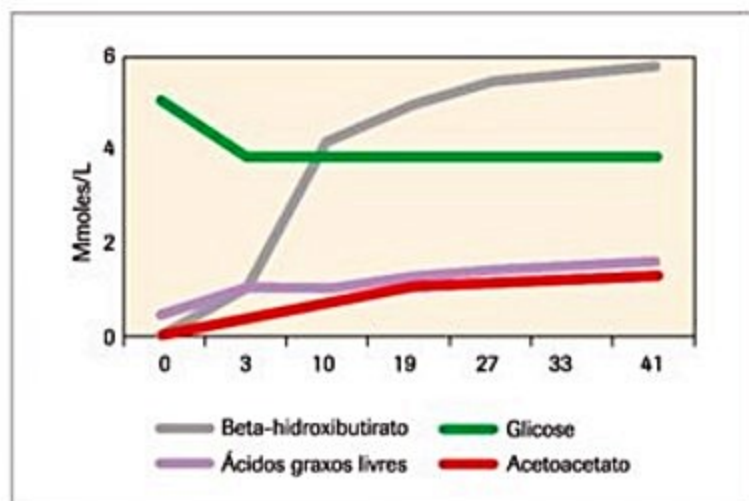



Figura 10. Representação gráfica da alteração de corpos cetônicos (beta-hidroxibutirato e acetoacetato), glicose e ácidos graxos livres em condições de jejum até quarenta dias.
Fonte: adaptada de Waitzberg[15].

Figura 11. Representação gráfica da alteração hormonal em condições de jejum até vinte dias. Insulina e tri-iodotironina – queda significativa; glucagon – elevação significativa; hormônio do crescimento – alteração não significativa.
Fonte: adaptada de Waitzberg[15].

com a natureza e magnitude da agressão, e têm como objetivo a manutenção da homeostase e cicatrização de feridas. A resposta metabólica tem grande importância na recuperação do paciente e orienta seu tratamento[35].

Imediatamente após a agressão traumática, a resposta cardiovascular aparece e depende do tipo de agressão, hemorrágica ou sem dano tecidual. Várias horas ou dias após a agressão, as respostas metabólicas, inflamatórias, imunológicas e nutricionais tornam-se aparentes e estão associadas ao desenvolvimento da síndrome da inflamação sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos[35].

A recuperação das lesões graves é classificada em fases de ressuscitação, catabólica aguda e anabólica adaptativa. Para a terapia nutricional, existe especial interesse em distúrbios hidroeletrolíticos, aumento do gasto energético e degradação proteica durante essas fases de recuperação[35].

Na maioria dos casos, essas reações são bem coordenadas e autolimitadas, levando à restauração do estado orgânico normal rapidamente. Entretanto, em situações de trauma de grande magnitude e/ou na presença de complicações infecciosas, essas reações sistêmicas podem tomar grandes proporções e conduzir o indivíduo a estado inflamatório com hipercatabolismo excessivo, com efeitos deletérios[35].

A resposta sistêmica depende do grau e da persistência da agressão inicial, mas também da resposta genética do paciente.

Na área de lesão, ocorre maior atividade metabólica e celular. Ocorrem reabsorção do tecido desvitalizado e seu reparo. Durante a cicatrização, aumenta o consumo de energia pelas células brancas e fibroblastos[35].

A resposta catabólica prolongada e não tratada se reflete na perda de peso corpóreo, principalmente desgaste da massa magra com graves resultados para o organismo do doente em termos de cicatrização prejudicada, maior suscetibilidade à infecção e aumento de morbidade e mortalidade[36].

Determinadas condições de resposta inflamatória exagerada ou não compensada podem culminar na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e na vigência de infecção e septicemia. Uma vez instaladas, a SRIS e a septicemia potencializam o estado catabólico do período de injúria anterior com elevação de gasto energético total, maior degradação proteica e perda de peso. Ocorrem alterações do sistema imune como hiperativação ou imunossupressão. Criam-se condições para a liberação exagerada de mediadores endógenos inflamatórios e clinicamente para a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, que cursa com elevada mortalidade[36].

Alterações endócrinas na desnutrição

Na desnutrição, ocorrem diversas alterações hormonais no organismo que afetam a capacidade física e as ações necessárias ao funcionamento natural do corpo humano. As alterações hormonais e seus efeitos metabólicos são mostrados no Quadro 1.

A insulina, por estar reduzida na desnutrição, deixa de agir sobre a síntese proteica e muscular, além de reduzir a lipogênese e o crescimento[37].

O hormônio de crescimento (GH) está com atividade aumentada, diferentemente do que ocorre com a insulina, a somatomedina e as gonadotrofinas, implicando aumento de síntese de proteínas viscerais e lipólise, redução de síntese de ureia e captação de glicose pelos tecidos[37].

A somatomedina, por sua vez, encontra-se com atividade diminuída e aumenta a produção do GH, diminuindo a lipólise e a síntese proteica muscular, de colágeno e de cartilagens[32].

As catecolaminas estão a princípio em sua condição normal, no entanto podem aumentar e acarretar aumento da lipólise e glicogenólise[32].

Os glicocorticoides encontram-se na mesma situação das catecolaminas, podendo ou não estar aumentados. Eles podem aumentar o catabolismo proteico muscular, a lipólise, a gliconeogênese e o *turnover* das proteínas viscerais, e reduzir as ações do GH referentes às somatomedinas. Por sua vez, o eixo renina-aldosterona aumenta a retenção sódica e hídrica, provocando edema[32].

Quanto aos hormônios tireoideanos, o T4 pode estar aumentado ou normal e o T3 reduzido, atuando, respectivamente, na diminuição da oxidação de glicose e redução do metabolismo basal[32].

As gonadotrofinas estão reduzidas na desnutrição, ocasionando a amenorreia em mulheres.

Recentemente, observou-se que a queda de leptina, hormônio secretado pelos adipócitos de gordura subcutânea, está correlacionada com a desnutrição em idosos, uma vez que a concentração de leptina reflete a reserva metabólica constituída pela gordura, especialmente gordura periférica subcutânea[38].

O valor de referência encontrado para a utilização da leptina como marcador é de 4 g/L para homens e 6,48 ug/L para mulheres, com boa sensibilidade e especificidade[38].

A concentração de leptina, portanto, pode ser útil para pacientes idosos que, por razões de pouca mobili-

Quadro 1. Alterações hormonais na desnutrição e seus efeitos metabólicos

Hormônios	Atividade	Efeitos
Insulina	Diminuída	↓ síntese proteica e muscular; ↓ lipogênese; ↓ crescimento
Hormônio do crescimento (GH)	Aumentada	↑ síntese de proteínas viscerais; ↓ síntese de ureia; ↑ lipólise; ↓ captação de glicose pelos tecidos
Somatomedinas (fatores de crescimento semelhante à insulina)	Diminuída	↓ síntese protéica muscular e de cartilagem; ↓ síntese de colágeno; ↓ lipólise; ↑ GH
Catecolaminas (epinefrina)	Normal, mas pode aumentar	↑ lipólise; ↑ glicogenólise
Glicocorticoides	Normal ou aumentada	↑ catabolismo proteico muscular; ↑ *turnover* das proteínas viscerais; ↑ lipólise; ↑ glicogenólise; ↓ ações do GH dependentes das somatomedinas
Renina-aldosterona	Normal ou aumentada	↑ retenção de sódio e água contribuindo para o aparecimento de edema
Hormônios tireoidianos	T4 normal ou diminuído T3 diminuída	↓ oxidação de glicose ↓ gasto energético basal
Gonadotrofinas	Diminuída	Amenorreia

Fonte: adaptada de Waitzberg[18].

dade ou instabilidade postural, não podem ser pesados, mesmo se portadores de doenças agudas. A leptina sérica é indicador de avaliação nutricional em pacientes idosos, mesmo que estes possuam doenças agudas, fato frequente nessa população[32].

Alterações hematológicas

Na desnutrição proteico-calórica, é comum a diminuição das concentrações de hemoglobina e hemácias, relacionadas à menor necessidade de oxigênio dos tecidos. Assim, a redução de massa corpórea magra e a menor atividade física dos pacientes desnutridos provocam menor demanda de oxigênio. A baixa ingestão de aminoácidos ocasiona diminuição da atividade hematopoética. Entretanto, iniciado o tratamento nutricional e progresso da atividade física, ocorre síntese tecidual, aumento da massa magra, com consequente aumento da demanda de oxigênio e atividade hematopoética. Se as quantidades de ferro, ácido fólico e vitamina B12 forem insuficientes para a recuperação hematopoética, poderá ocorrer anemia funcional grave e hipóxia tecidual[39].

Alterações cardiovasculares e renais

O coração e o rim perdem massa progressivamente durante a evolução da desnutrição. Essas perdas são, geralmente, proporcionais à depleção da massa corpórea magra, de modo que as proporções massa cardíaca/massa corpórea magra e massa renal/massa corpórea magra permaneçam normais. Ocorre, então, diminuição do débito cardíaco, do volume sistólico e da pressão arterial. A circulação central tem prioridade sobre a circulação periférica. Os reflexos cardiovasculares são alterados, ocasionando hipotensão postural e diminuição do retorno venoso[28].

O fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular podem ser reduzidos como consequência da diminuição do débito cardíaco, porém o clareamento de água e a capacidade para concentrar e acidificar a urina parecem estar inalterados[28].

Embora essas alterações na estrutura e na função cardíaca e renal sejam apropriadas para a reduzida massa magra do organismo e para o estado hipometabólico, podem tornar-se desvantagens importantes durante a depleção nutricional intensa, a infecção aguda ou outras circunstâncias que necessitem de aumentos rápidos no rendimento cardíaco, na taxa metabólica e na excreção urinária de solutos[28].

Alteração do sistema respiratório

A desnutrição pode provocar atrofia da musculatura acessória e do diafragma, pois estes são catabolizados para preencher as necessidades energéticas do organismo. Isso compromete a troca gasosa e a força dos músculos respiratórios, o que diminui a resposta neurogênica ventilatória à hipóxia e à hipercapnia. Com isso, ocorre diminuição da força inspiratória, capacidade vital, capacidade residual funcional e oxigenação[41].

Em consequência dessas alterações, há diminuição do desempenho respiratório ao esforço, ocorrência de insuficiência respiratória aguda, dificuldade de interromper o uso de ventilação mecânica e maior suscetibilidade a infecções pulmonares[41].

Alterações nas funções do aparelho digestório

Na desnutrição, o trato gastrintestinal e o pâncreas se atrofiam. Há diminuição da produção de secreções gástrica, pancreática e biliar, com concentrações normais ou baixas de enzimas e de ácidos biliares conjugados. Em decorrência da consequente hipocloridria, hipomotilidade intestinal e deficiências imunológicas (diminuição de IgA secretora), ocorre supercrescimento bacteriano no intestino delgado alto, em especial de bactérias anaeróbicas facultativas. Essas bactérias convertem os ácidos biliares conjugados em desconjugados ou livres, impedindo a formação de micelas mistas e, com isso, dificultando a absorção de gorduras[42].

Pode-se acrescentar que a desnutrição está associada ao aumento da permeabilidade intestinal, o que compromete a barreira intestinal[42].

A proliferação bacteriana e o comprometimento das funções pancreáticas e biliares, associados às alterações do intestino delgado, como a diminuição da altura das vilosidades, hipomotilidade intestinal e diminuição das enzimas na borda em escova, resultam na má absorção de lipídios e dissacarídeos e na intolerância à lactose, e, como consequência, o paciente apresenta diarreia. Esta, por sua vez, agrava a desnutrição, formando um círculo vicioso[42]. O esquema é demonstrado na Figura 12.

Estudos em humanos e animais demonstram que o jejum induz modificações no transporte de aminoácidos através da membrana intestinal, destacando-se glutamina, arginina e alterações nas vilosidades intestinais. Isso pode justificar o porquê de alguns pacientes apresentarem intolerância alimentar quando a realimentação é iniciada após jejum oral até que o transporte desses aminoácidos e a adaptação do organismo ocorram[43,44].

A elevada síntese de ácidos graxos no fígado pelo excesso de carboidratos, a lipólise deficiente e a reduzida produção das apobetalipoproteínas para transportar os lipídios, leva à infiltração gordurosa do fígado (esteatose hepática), típica do quadro *kwashiorkor*.

Alterações do sistema nervoso central

Desnutridos graves, quando crianças, podem apresentar diminuição do crescimento cerebral, da mielinização dos nervos, da produção de neurotransmissores e da velocidade de condução dos estímulos nervosos. As consequências funcionais dessas alterações ainda não foram demonstradas claramente em longo prazo, de modo que não podem ser correlacionadas com o tipo de compor-

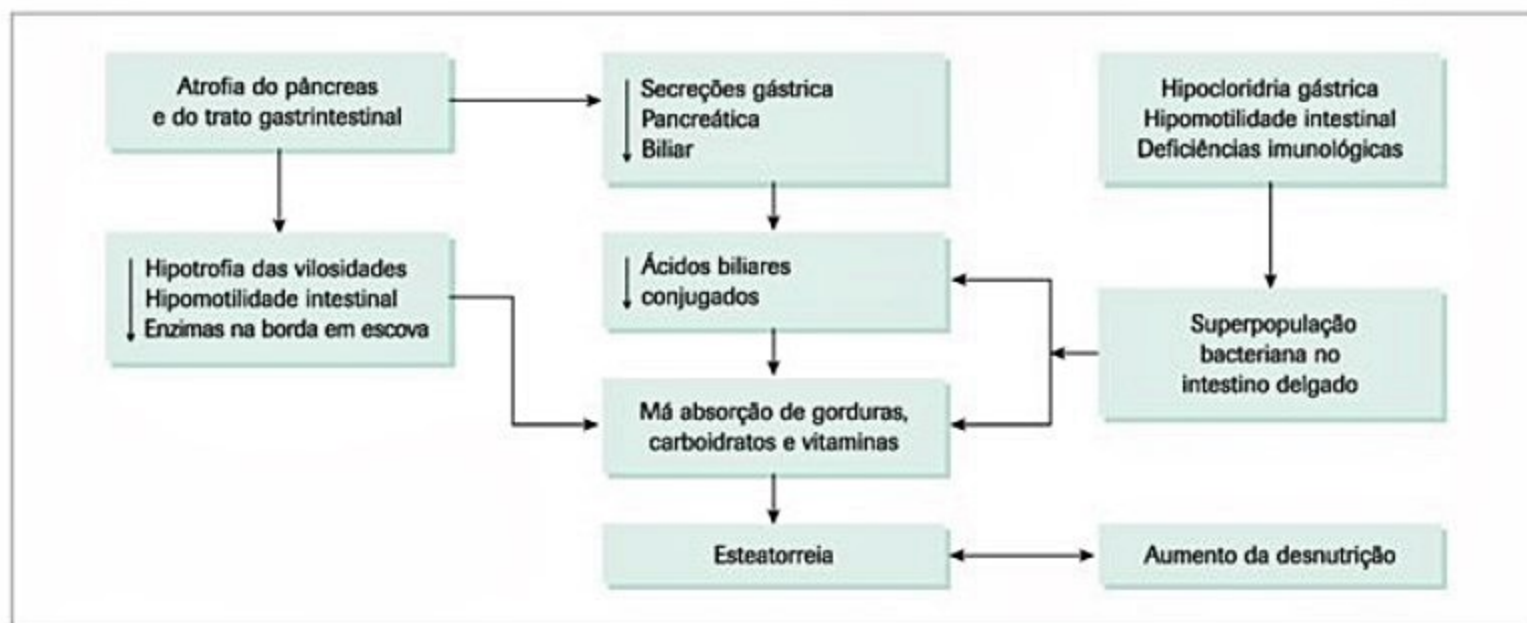



Figura 12. Alterações nas funções do aparelho digestório.
Fonte: Winter[42].

tamento da pessoa ou com o nível de inteligência. Nos humanos, é impossível separar a nutrição de outros fatores que podem afetar os movimentos finos e grosseiros, a inteligência e o comportamento. Os fatores que podem levar a um bom ou mau desenvolvimento incluem a gravidade, o tempo e a duração da desnutrição; a qualidade da reabilitação nutricional e o suporte psicossocial; o grau de estímulo familiar; e vários fatores ambientais positivos e negativos[37].

Alterações do sistema imune

Na vigência da desnutrição, ocorre atrofia dos tecidos linfáticos. As principais alterações observadas na desnutrição proteico-calórica grave parecem envolver os linfócitos T e o sistema complemento. Ocorre redução no número de linfócitos T auxiliares pela diminuição da atividade da IL-1, redução da razão T4/T8 e da produção de linfocinas e monocinas. Também há alterações dos mecanismos de defesa não específicos por redução do complemento C3, elevação de IgA e IgM, redução da atividade hemolítica total, capacidade opsônica, lise intracelular, interferon-gama IL-1, IL-2, afinidade de anticorpos e resposta das substâncias reagentes da fase aguda à agressão infecciosa[45].

As consequências das alterações do sistema imune para o enfermo desnutrido são maiores morbidade e mortalidade, e risco aumentado de infecções por microrganismos oportunistas, como bactérias Gram-negativas, cândida, herpes simples[45].

Na desnutrição proteico-calórica grave, há diminuição da atividade da IL-1. Esse fato, além das alterações imunológicas já descritas, pode provocar leucopenia e, pela falta de manifestação das reações habituais, infecções, como a febre. Por sua vez, os níveis séricos de TNF são elevados, associando-se à anorexia, degradação muscular e alteração do metabolismo dos lipídios pela inibição da lipase lipoproteica tecidual[45].

Alteração da cicatrização de feridas

O processo de cicatrização encontra-se prejudicado e retardado em vigência da desnutrição. A desnutrição proteica pode prejudicar a cicatrização de feridas por prolongar a fase inflamatória, diminuir a síntese e a proliferação fibroblástica, angiogênese e a síntese de colágeno e proteoglicanos. Pode ainda reduzir a força tênsil de feridas, limitar a capacidade fagocítica de leucócitos e aumentar a taxa de infecção de feridas. Consequentemente, as incisões e anastomoses cicatrizam mais lentamente, e a deiscência das feridas é comum[46].

O processo de cicatrização divide-se em três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelação. Essas fases ocorrem de maneira ordenada, embora elas possam se sobrepor ou ocorrer simultaneamente em diferentes partes da ferida[47].

Fase inflamatória

A fase inflamatória ocorre imediatamente após a lesão e dura de quatro a seis dias. Ocorre vasoconstrição no vaso sanguíneo lesado e ativação de fatores de coagulação com formação de coágulo, na intenção de diminuir a perda de sangue e servir como sustentáculo para onde migrarão os fibroblastos posteriormente. O sistema imune local é ativado, e a liberação de substâncias quimiotáticas atrai leucócitos polimorfonucleares e monócitos. Seis horas após a lesão, os neutrófilos (leucócitos) chegam ao local da ferida e atuam na prevenção de infecção, fagocitando as bactérias presentes. O suporte adequado de oxigênio é fundamental para a atividade fagocítica dos leucócitos, entretanto, se esse processo falhar, a ferida permanece colonizada por bactérias e a fase inflamatória se prolonga[47].

Os neutrófilos sobrevivem apenas poucas horas após a fagocitose das bactérias e do tecido necrótico, o que re-

sulta em liberação de seu conteúdo intracelular e em formação de pus. Os macrófagos removem os coágulos sanguíneos, corpos estranhos, bactérias e tecido necrótico, e secretam monocinas ou linfocinas para que outras células, como fibroblastos, células endoteliais e células musculares lisas, cheguem ao local da ferida e iniciem a fase proliferativa. A fase inflamatória termina quando a ferida é recoberta por células epiteliais[47].

Fase proliferativa

A fase proliferativa ou fase de granulação inicia-se num período que varia de três a quatro dias após a lesão, com rápido crescimento das células epiteliais das extremidades em direção ao centro da ferida, e se prolonga de 14 a 21 dias. Ocorre neovascularização que estimula a formação de tecido de granulação e colágeno. Em um período de cinco a sete dias após a lesão, começa a síntese de colágeno e matriz extracelular pelos fibroblastos. A deposição de colágeno e o entrecruzamento das fibras dão força e integridade à ferida. Os proteoglicanos estão envolvidos na formação e estabilização das fibras colágenas, e as glicoproteínas (fibronectina) são responsáveis pela aderência à matriz celular e pela integridade estrutural. A epitelização ocorre de cinco a quinze dias (profundidade e tamanho da ferida). Os miofibroblastos dentro do tecido de granulação contraem-se e auxiliam na contração da ferida[47].

Fase de remodelação

O processo de contração da ferida começa entre 14 e 21 dias após a lesão e termina num período que varia de seis meses a dois anos. A contração resulta do desenvolvimento de miofibroblastos. A demanda metabólica da ferida diminui. Há, então, regressão dos capilares superficiais, com diminuição da hiperemia da cicatriz. Uma vez ocorrida a lesão, a força tênsil cutânea é recuperada em apenas 70 a 80%[47].

Resposta metabólica à cicatrização de feridas

Metabolicamente, após o trauma, o organismo requer consumo aumentado de gordura e glicose para energia. Existe aumento na degradação proteica, principalmente de proteínas da musculatura esquelética, uma vez que os aminoácidos alanina e glutamina são utilizados para gliconeogênese e produção de proteínas de fase aguda no fígado[47].

A glicose, recém-sintetizada, é liberada pelo fígado e chega à ferida. Esse processo faz com que o organismo libere proteínas musculares para servir como substrato para síntese de novas proteínas e glicose, processo importante para a cicatrização de feridas e defesa bacteriana. O resultado é perda global de massa corpórea magra. De maneira diferente, a síntese proteica parece preservada no local da ferida[47].

Estudos experimentais conduzidos por Emery[48] avaliaram a cicatrização muscular abdominal após cirurgia. Ratos foram alimentados com dieta restrita (50% do controle) durante sete dias e submetidos a laparotomia com manutenção da dieta restrita por mais dois dias. O tratamento dietético promoveu redução significativa do peso corporal (14%) e síntese proteica muscular, entretanto, o local da ferida foi preservado, como mostra a Tabela 5.

Após esses resultados, o grau da desnutrição foi aumentado, reduzindo a proteína da dieta para menos de 2% durante duas semanas antes da cirurgia, ou jejum durante 48 horas depois da cirurgia. Em ambos os casos, o aumento da síntese proteica no local da ferida e a força tênsil não foram prejudicados[48].

Os resultados apresentados indicam que a cicatrização tem alta prioridade biológica e está preservada mesmo quando outras funções são afetadas pela desnutrição[48].

A terapia nutricional pode, além de fornecer energia e substratos nutricionais, influenciar funções orgânicas prejudicadas pelo estado mórbido do paciente, particularmente quando imunossupressão e/ou hiperinflamação estão presentes. Nessas condições, a oferta enteral ou parenteral de nutrientes com funções imunomoduladoras se associa a benefícios como aumento da celularidade e promoção de funções imunológicas[46]. Mais detalhes são apresentados nos capítulos de nutrição enteral e parenteral[48].

O objetivo da nutrição na cicatrização de feridas é prevenir ou repor a depleção dos nutrientes essenciais ao organismo, aumentar a velocidade e a qualidade da cicatrização, e reduzir riscos de infecções e outros problemas que possam retardar e/ou prejudicar o processo de reparo tecidual e aumentar o tempo de internação hospitalar[46].

Tabela 5. Taxa de síntese proteica no local da ferida, músculo abdominal sem trauma cirúrgico e gastrocnêmico. Variável analisada 48 horas após a cirurgia em ratos nutridos e desnutridos

Síntese proteica (%/dia)	Animais nutridos		Animais desnutridos		Análise estatística		
	Controle	Cirurgia	Controle	Cirurgia	Dieta	Cirurgia	Interação
Ferida	8,2 (0,4)	18,0 (0,8)	5,4 (0,3)	17,9 (0,6)	x	xx	x
Abdominal	6,5 (0,2)	6,2 (0,9)	5,2 (0,4)	5,3 (0,2)	x	NS	NS
Gastrocnêmico	7,2 (0,4)	5,7 (0,5)	5,5 (0,1)	5,0 (0,2)	xx	x	NS

x: $p < 0,05$; xx: $p < 0,01$; xxx: $p < 0,001$; NS: não significativa.
Fonte: adaptada de Emery[48].

Alteração da reprodução

Ocorre diminuição das gonadotropinas, levando a retardo na menacme ou amenorreia na mulher. A fertilidade está reduzida. Se a implantação ocorrer, haverá um alto risco de reabsorção fetal precoce. Se a gestação se completar, o bebê será de baixo peso e tamanho. A lactação é prejudicada pela desnutrição proteica.

No homem há diminuição da libido e da potência, havendo evidência clínica de hipogonadismo[37].

Alteração da composição corpórea

As alterações fisiológicas encontradas na desnutrição proteico-calórica moderada/grave estão associadas à perda de proteína corpórea total. De acordo com Windsor e Hill[49], quando há perda de 20% de proteína corpórea, a maioria das funções fisiológicas está significativamente alterada. Nesse caso, os pacientes apresentam como consequência maiores índices de complicações pós-operatórias e maior tempo de internação.

Resultados das autópsias de Krieger[31] mostraram que alguns órgãos perdem massa proporcionalmente à massa corpórea total, com exceção do cérebro. Existe variação individual, mas, em geral, a pele, o músculo e o fígado perdem mais do que o coração[37].

Evolução clínica

Quando o suprimento calórico-proteico para os tecidos e as células não puder mais ser mantido, ocorre grave descompensação da função orgânica (rim, coração, fígado e intestino) com acidose, coma e morte. Esses eventos podem ocorrer em poucas horas. A descompensação metabólica, decorrente da desnutrição proteica grave, pode incluir diátese hemorrágica e icterícia, uma vez que o fígado não é capaz de produzir fatores de coagulação e proteínas de transporte[37].

As causas mais comuns de morte são: edema pulmonar com broncopneumonia, sepse, gastroenterite e desequilíbrios hidreletrolíticos[37].

O Quadro 2 mostra as características que, geralmente, indicam mau prognóstico em portadores de desnutrição proteico-calórica[37].

Quadro 2. Características indicadoras de mau prognóstico em pacientes com desnutrição proteico-calórica
Idade abaixo de 6 meses
Déficit de peso com relação a altura maior de 30%, ou de peso para a idade maior que 40%
Estupor, coma ou outras alterações no estado mental ou no nível de consciência
Infecções, principalmente broncopneumonia ou sarampo
Petéquias ou tendência a hemorragia (púrpura está associada com septicemia ou infecção viral)
Desidratação ou desequilíbrios hidreletrolíticos, principalmente hipocalemia e acidose grave
Taquicardia persistente, sinais de insuficiência cardíaca ou dificuldade respiratória
Anemia grave com sinais clínicos de hipóxia
Icterícia clínica ou elevação de bilirrubina
Lesões cutâneas exsudativas ou esfoliativas extensas, ou ainda escaras de decúbito profundas
Hipoglicemia ou hipotermia
Proteínas séricas totais muito diminuídas
Fonte: adaptada de Waitzberg et al.[15].

Considerações finais

A prevalência de desnutrição é alta no âmbito hospitalar e necessita de atenção especial por parte dos profissionais de saúde responsáveis pelo cuidado e pela assistência ao paciente. Para tanto, técnicas de triagem e avaliação nutricional devem ser rotineiramente aplicadas no momento da admissão hospitalar e durante a permanência do doente.

A desnutrição é fator de risco significativo para o desenvolvimento de complicações, aumento da taxa de mortalidade e tempo de internação total, além de acarretar custos financeiros elevados para o sistema de saúde público e privado.

A desnutrição deve ser diagnosticada e tratada precocemente, a fim de evitar consequências deletérias ao tratamento clínico, cirúrgico e estado geral do doente, além de elevação de custos hospitalares, aumento do tempo de internação e maiores riscos de complicações.

Referências bibliográficas

1. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatientes and in patiens: prevalence, concurrent validity and ease of use of the "Malnutrition Universal Screening Tool" (MUST) for adults. Brit J Nutr. 2004;799-808.
2. Correia MITD. Repercussões da desnutrição sobre a morbidade e mortalidade e custos em pacientes hospitalizados no Brasil. [Tese.] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.
3. Müller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. CMAJ. 2005;173(3):279-86.
4. Monteiro CA, et al. ENDEF e PNSN: para onde caminha o crescimento físico da criança brasileira? Cad Saúde Pública. 1993;9(supl 1):85-95.
5. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) – IBGE 2002-2003. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/english/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=278&id_pagina=1. (Acessado em: 11 fev 2007.)
6. Waitzberg DL, Gama-Rodrigues J, Correia MITD. Desnutrição hospitalar no Brasil. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3. ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.385-97.
7. Trellis BJJ, Lopes FMI. Management of dysphagia in the institutionalized elderly patient: current situation. Nutr Hosp. 2002;17(3)168-74.
8. Pichard C, et al. Nutritional assessment: lean body mass depletion at hospital admission is associated with an increased length of stay. Am J Clin Nutr 2004; 79(4):613-8.
9. De la Cruz P. Malnutrition in hospitalized patients: prevalence and economic impact. Med Clin. 2004;123(6):201-6.
10. Dwyer AJ, John B, Mam MK, Antony P, Abraham R, Joshi M. Nutritional status and wound healing in open fractures of the lower limb. International Orthopaedics 2005;29(4):251-4.
11. Green CJ. Existence, causes and consequences of disease-related malnutrition in the hospital and the community, and clinical and financial benefits of nutritional intervention. Clin Nutr. 1999;18(S):3-28.
12. Carvalho EB, Sales TRA. Avaliação nutricional: a base da escolha terapêutica. In: Carvalho EB. Manual de suporte nutricional. Rio de Janeiro: Medsi; 1992. p.21-39.
13. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: the brazilian national survey (Ibranutri): a study of 4000 patients. Nutrition 2001; 17:573-80.

14. Carvalho EB, Sales TRA. Avaliação nutricional: a base da escolha terapêutica. In: Carvalho EB. Manual de suporte nutricional. Rio de Janeiro: Medsi; 1992. p.21-39.
15. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: the brazilian national survey (Ibranutri): a study of 4.000 patients. Nutrition. 2001;17:573-80.
16. Correia MITD, Campos ACL. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: The Multicenter ELAN Study. Nutrition. 2003;19:823-5.
17. Adapted by the Committee of Ministers on 12 November 2003 at the 860th meeting of the Ministers' Deputies. Resolution on food and nutritional care in hospitals. Disponível em: https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=85747. Acessado em: 1 mar 2007.)
18. Weinsier RL, Hunker EM, Krumdieck CL, Butterworth CE. Hospital malnutrition: a prospective evaluation of general medical patients during the course of hospitalization. Am J Clin Nutr. 1979;32:418-26.
19. Waitzberg DL, Raslan M, Ravacci GR. Desnutrição: prevalência e metabolismo. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2009. p.557-66.
20. Castiglia PT. Protein-energy malnutrition (kwashiokor and marasmus). J Pediatr Health Care. 1996;10:28-30.
21. Waterlow JC. Protein-energy malnutrition: the nature and extent of the problem. Clin Nutr. 1997;(16):3S-9S.
22. Zhang J, Underwood LE, D'Ercole AJ. Hepatic mRNAs up-regulated by starvation: an expression profile determined by suppression subtrative hybridization. The FASEB Journal. 2001;15:1261-3.
23. Endo Y, Fu Z, Abe K, Arai S, Kato H. Dietary protein quantity and quality affect rat hepatic gene expression. The Journal of Nutrition. 2002;3632-7.
24. Bassat M, Mokady S. The effect of amino-acid-supplemented wheat gluten on cholesterol metabolism in the rat. Br J Nutr. 1985;53:25-30.
25. Bonnefoy M, Adibi H, Jauffret M, Garcia I, Surrace JP, Drai J. Hypocholesterolemia in hospitalized elderly: relations with inflammatory and nutritional status. Rev Med Intern. 2002;23(12):991-8.
26. Gupta SS, Mohammed MH, Ghosh TS, Kanungo S, Nair GB and Mande SS. Metagenome of the gut of a malnourished child. Gut Pathogens. 2011;20:1-9.
27. Kerac M, Bunn J, Seal A, Thindwa M, Tomkins A, Sadler K, Bahwere P, Collins S. Probiotics and prebiotics for severe acute malnutrition (PRONUT study): a double-bind efficacy randomised controlled trial in Malawi. Lancet. 2009;374:136-44.
28. Ahmed T, Haque R, Shamsir Ahmed AM, Petri WA Jr, Cravioto A. Use of metagenomics to understand the genetic basis of malnutrition. Nutr Rev. 2009;67:201-6.
29. Elia M. Hunger disease. Clin Nutr. 2000;19(6):379-86.
30. Boschini RP, Garcia Jr JR. Regulação da expressão gênica das UCP2 e UCP3 pela restrição energética, jejum e exercício físico. Rev Nutr. 2005;18(6):753-64.
31. Krieger M. Ueber die Atrophie der menschlichen Organe bei Inanition. Z Angew Anat Konstitutionsl. 1921;87.
32. Berger MM, Chioléro RL Hypocaloric feeding: pros and cons. Curr Opin Crit Care. 2007;13(2):180-6.
33. Levenson SM, Seifter E. Starvation: metabolic and physiologic responses. In: Fisher JE. Surgical nutrition. Boston: Little, Brown and Company; 1983. p.423-78.
34. Cahill Jr GF. Starvation in man. N Engl Med. 1970;282:668-75.
35. Wilmore DW. Metabolic response to severe surgical illness: overview. World J Surg. 2000;24(6):705-11.
36. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. Crit Care Clin. 2000;16(2):319-37.
37. Waitzberg DL, Rodrigues JG, Gama AH, Faintuch J. Desnutrição. In: Waitzberg DL. Nutrição enteral e parenteral na prática clínica. 2.ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1995.
38. Bouillanne O, et al. Leptin a new biological marker for evaluating malnutrition in elderly patients. Eur J Clin Nutr. 2006;1-8.
39. Windsor JA, Hill GL. Weight loss with physiologic impairment – a basic indicator of surgical risk. Ann Surg. 1988;207:290-6.
40. Heymsfield SB, Bethel RA, Gibbs DM, Felder JM, Nutter DO. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. Am Heart J. 1978;95(5):584-94.
41. MacIntyre NR. Muscle dysfunction associated with chronic obstructive pulmonary disease. Respi Care. 2006;51(8):840-7; discussion 848-52.
42. Winter TA, et al. Effect of severe undernutrition and subsequent refeeding on gut mucosal protein fractional synthesis in human subjects. Nutrition. 2007;23:29-35.
43. Ahlman B, et al. Short-term starvation alters the free aminoacid content of human intestinal mucosa. Clin Sci. 1994;(86):653-62.
44. Sarac TP, et al. Starvation induces differential small bowel luminal amino acid transport. Surgery. 1994;(116):679-86.
45. Amati L, Cirimele D, Pugliese V, Covelli V, Resta F, Jirillo E. Nutrition and immunity: laboratory and clinical aspects. Curr Pharm Des. 2003;(24):1924-31.
46. Pereira CCA. Influência da dieta enteral suplementada com arginina e antioxidantes sobre a cicatrização cutânea experimental. [Tese.] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.
47. Moreira Jr JC. Desnutrição e cicatrização de feridas. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.411-21.
48. Emery PW. Metabolic changing in malnutrition. Eye. 2005;19:1029-34.
49. Windsor JA, Hill GL. Risk factors for postoperative pneumonia: the importance of depletion. Ann Surg. 1988;208:209-14.
50. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 – Avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil. 2010.
51. Instituto Brasileiro de Geografi a e Estatística – IBGE. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 – Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010.
52. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1995. 462 p. (WHO Technical Report Series, 854). Disponível em: <http:// www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/index.html>. Acesso em: jul. 2010.

4 Nutrição Enteral

Dan Linetzky Waitzberg
Paula Guidi
Mariana Hollanda

SUMÁRIO

Conceito

Entende-se por terapia nutricional enteral (TNE) um conjunto de procedimentos terapêuticos empregados para manutenção ou recuperação do estado nutricional por meio da nutrição enteral (NE)[1].

Dentre as possíveis definições de NE, uma das mais abrangentes e gerais foi proposta pelo regulamento técnico para a terapia de nutrição enteral – Resolução RCD n. 63, de 6 de julho de 2000, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa):

"Alimento para fins especiais, com ingestão controlada de nutrientes, na forma isolada ou combinada, de composição definida ou estimada, especialmente formulada e elaborada para uso por sondas ou via oral, industrializada ou não, utilizada exclusiva ou parcialmente para substituir ou complementar a alimentação oral em pacientes desnutridos ou não, conforme suas necessidades nutricionais, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas".

Identificação de necessidades nutricionais

Há muito tempo, sabe-se que desnutrição está associada a maior morbidade e mortalidade no doente hospitalizado. Assim, triagem e avaliação nutricional são fundamentais para detectar potenciais riscos nutricionais. Até o momento, não existe um método padrão-ouro para determinação do estado nutricional. Apesar da grande variedade de medidas, todas têm seu resultado influenciado pelas alterações fisiopatológicas da doença de base[2].

A triagem nutricional permite identificar os doentes com risco nutricional e encaminhá-los para avaliação nutricional individualizada[3]. Para saber mais, consultar o Capítulo 2, "Triagem e avaliação do estado nutricional", nesta seção do livro.

Nutrição enteral *versus* nutrição parenteral

A TNE e a terapia nutricional parenteral (TNP) permitem igualmente atingir as necessidades proteico-calóricas e as necessidades mínimas diárias de vitaminas e minerais. Sempre que o trato gastrintestinal estiver estrutural e funcionalmente íntegro, prefere-se usar a TNE. Quando não se consegue alcançar 60% das necessidades calóricas por TNE, deve-se considerar o uso associado de TNP. Existem benefícios metabólicos, de segurança, de custo/benefício e, principalmente, fisiológicos ao se empregar a NE. A oferta de nutrientes por via digestiva mantém normal a arquitetura e a microflora intestinal, com melhora do sistema imunológico intestinal e menor incidên-

cia de complicações infecciosas em pacientes cirúrgicos[4]. Ler mais sobre esse assunto no Capítulo 5, "Nutrição parenteral", nesta seção do livro.

Indicações da terapia nutricional enteral

Incluem-se nas indicações da TNE as situações em que o trato digestivo estiver total ou parcialmente funcional, quando a ingestão oral for insuficiente para atingir 2/3 a 3/4 das necessidades nutricionais diárias e na condição de desnutrição[1].

As principais indicações para o uso da TNE estão relacionadas no Quadro 1.

Contraindicações da terapia nutricional enteral

As contraindicações da TNE são na maioria das vezes relativas ou temporárias[1,8]. Algumas das contraindicações mais frequentes estão no Quadro 2.

Quadro 2. Principais contraindicações da terapia nutricional enteral
Obstrução do trato gastrintestinal
Diarreia e vômitos refratários à terapia medicamentosa
Síndrome do intestino curto com disabsorção grave
Íleo paralítico grave
Fístulas intestinais de alto débito
Sangramento maciço do trato gastrintestinal
Síndrome de má absorção grave
Incapacidade de acessar o trato gastrintestinal

Nutrição enteral precoce

O conceito de TNE precoce consiste na oferta de nutrição enteral o mais rápido possível. Em pacientes críticos, recomenda-se início de TNE nas primeiras 24 a 48 horas após admissão[9,10].

Essa intervenção faz-se necessária na medida em que a ausência de nutrientes no trato gastrintestinal, especialmente no intestino, está associada à hipotrofia intestinal, favorecendo a quebra da barreira imunológica e a maior permeabilidade e possível translocação microbiana, resultando, eventualmente, no aparecimento de complicações infecciosas e aumento da taxa de mortalidade. Sob o ponto de vista metabólico, o uso de NE precoce pode evitar a secreção excessiva de hormônios catabólicos ao reduzir o aumento do cortisol e do glucagon séricos. Além disso, mantém o estado nutricional, evitando a perda do peso corpóreo e da massa muscular, e reduz o balanço nitrogenado negativo. No entanto, íleo paralítico, distensão abdominal, náuseas e vômitos podem dificultar a escolha dos potenciais candidatos a se beneficiar da NE precoce[11].

Dados clínicos apontam que não se podem generalizar os benefícios da NE precoce para todos os tipos de pacientes indiscriminadamente. Existem restrições quanto à necessidade de estabilidade hemodinâmica, perfusão tecidual e oxigenação visceral adequadas para o uso eficiente de NE precoce. Os pontos-limite de indicação ainda não estão claramente definidos, o que pode dar margem a distintas condutas. Torna-se necessário observar com muito critério a condição clínica dos doentes para fazer indicações apropriadas de terapia nutricional, caso contrário, corre-se o risco de prejudicar a credibilidade do tratamento. O Quadro 3 aponta os principais pontos de consenso e controvérsia da nutrição enteral precoce.

Quadro 1. Indicações da terapia nutricional enteral

Indicação	Recomendação
Câncer	Pacientes que apresentem ingestão alimentar inferior a 60% de suas necessidades calóricas diárias por 5 dias consecutivos Pacientes que apresentem disfagia
Geriatria	Pacientes com disfagia neurológica grave Idoso com depressão na fase de hiporexia Considerar em pacientes com demência*
Perioperatório	Pré-operatório: indicado para pacientes em grave risco nutricional (iniciar terapia nutricional enteral de 5 a 7 dias antes de cirurgia de grande porte) Pós-operatório: iniciar terapia de nutrição enteral precocemente (em até 24 horas) em pacientes submetidos à cirurgia oncológica de cabeça e pescoço e do trato gastrintestinal, com trauma grave, com desnutrição evidente no momento da cirurgia e naqueles em que a ingestão oral será insuficiente para atingir gasto energético basal por mais de 10 dias
Cardiopatas	Pacientes com caquexia cardíaca: perda de 6% do peso corporal em 6 meses
Doença de Crohn e retocolite ulcerativa	Suplementação maior de 600 kcal/dia, considerar terapia nutricional enteral

* Em pacientes com demência terminal, o uso de sonda para alimentação está contraindicado.

Fonte: Inca, 2009[5]; Arendsa et al., 2006[6]; Aspen, 2002[7].

Quadro 3. Principais pontos de consenso e controvérsia no uso da terapia nutricional enteral precoce

Terapia nutricional enteral precoce	
Consenso	**Controvérsia**
Terapia nutricional enteral pode ser iniciada em pacientes com doses estáveis ou decrescentes de droga vasoativa	Início de terapia nutricional enteral em pacientes hemodinamicamente instáveis
Volume para ressuscitação é sempre prioridade em relação à terapia nutricional enteral	O papel da terapia nutricional enteral precoce na disfunção de barreira da mucosa do trato gastrintestinal e consequente translocação bacteriana em pacientes com necessidades crescentes de droga vasoativa
No paciente com choque séptico iniciar terapia nutricional enteral em baixas doses (500 kcal/dia), principalmente durante a primeira semana e reavaliar possibilidade de progressão gradual do aporte calórico	Influência da via de acesso, volume e tipo de fórmula no quadro clínico de pacientes hemodinamicamente instáveis

Seleção da via de acesso enteral

Após a indicação da TNE como a via de alimentação, deve ser estimado o tempo pelo qual a TNE será necessária para, então, proceder com a escolha da melhor via de acesso. Particularmente para o paciente cirúrgico, a estimativa deve compreender o tempo de nutrição pré e pós-operatória, ou perioperatória (ambas). Ainda não se sabe com certeza qual o tempo ideal para nutrir o paciente nos períodos pré e pós-operatório. Pelo menos 10 dias de NE pré-operatória se associam à melhora do estado nutricional em casos de desnutrição moderada. No entanto, doentes com desnutrição grave associada a outras comorbidades clínicas poderão necessitar de maior prazo, particularmente os portadores de doenças benignas[12].

A TNE de curto prazo (menos do que 6 semanas) é realizada utilizando sondas nasoenterais (em posição gástrica, duodenal ou jejunal). O uso de sondas nasoenterais por períodos prolongados está associado a complicações infecciosas do trato aerodigestivo, como se vê no Quadro 4. Para TNE de longo prazo (mais do que 6 semanas), preferem-se estomias de nutrição, gástrica ou jejunal[12].

O planejamento para a indicação e seleção da via de acesso da NE encontra-se na Figura 1.

Após a escolha de sonda nasoenteral ou estomia, deve-se decidir se a extremidade distal da sonda permanecerá em posição gástrica ou intestinal. O acesso gástrico pode ser obtido com sonda nasogástrica ou gastrostomia, e o pós-pilórico, através de sonda nasojejunal, jejunostomia ou gastrojejunostomia. Alguns critérios utilizados para determinar o posicionamento da sonda

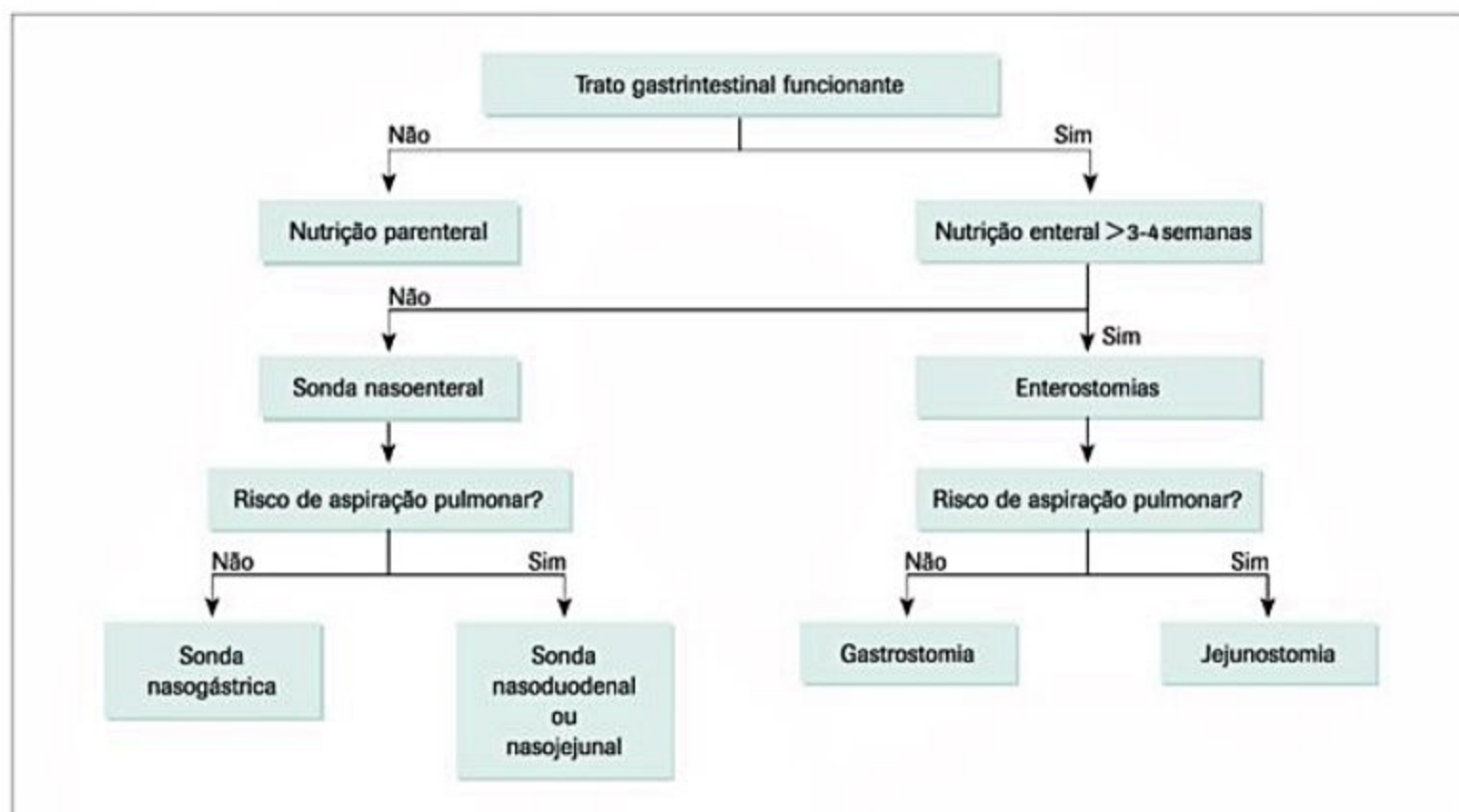



Figura 1. Planejamento para indicação e seleção da via de acesso da nutrição enteral[15].

Quadro 4. Principais complicações e medidas preventivas relacionadas à terapia nutricional enteral

Complicações	Descrição	Medida preventiva
Mecânicas	Deslocamento ou remoção acidental do CNE Obstrução do CNE	Fixar adequadamente o CNE, marcando o local da saída com tinta indelével para monitorar posicionamento Lavar sempre o CNE com água filtrada após administração da dieta enteral Verificar posicionamento do CNE quando houver tosse, vômito e agitação do paciente Utilizar seringa 20 mL com água morna para desobstruir o CNE
Gastrintestinais	Náuseas e vômitos Distensão abdominal Diarreia Constipação Desconforto abdominal Esofagite de refluxo	Manter boas práticas de preparo e conservação da dieta enteral Controlar rigorosamente o gotejamento Manter cuidados de higiene e temperatura na administração das dietas Manter decúbito do paciente elevado (30 a 45°) durante a alimentação e após 30 minutos
Pulmonares	Colonização bacteriana Aspiração Pneumonia Pneumotórax	Monitorar exames laboratoriais e radiológicos para avaliar posição de CNE Manter paciente em decúbito elevado durante e após a administração das dietas, principalmente em pacientes dispneicos, refluxo gastroesofágico ou com estase gástrica Preferir posição jejunal do CNE em pacientes com risco de broncoaspiração
Otorrinolaringológicas	Lesão Necrose ou abcesso nasal Sinusite Rouquidão Otite	Utilizar CNE de material flexível e calibre 12F Em TNE prolongada, substituir o CNE em média a cada 3 meses Manter fixação ou higienização adequada do CNE e da narina do paciente Ao trocar o CNE, mudar o lado da inserção da narina do paciente

CNE: cateter nasoenteral; TNE: terapia nutricional enteral.

nasoenteral (SNE) incluem a velocidade de esvaziamento gástrico, gastroparesia, uso de medicamentos inibidores de motilidade gástrica e digestiva e risco de aspiração pulmonar[13,14].

Sondas nasoenterais

A sonda nasoenteral (Figura 2) é o dispositivo mais utilizado em TNE. Trata-se de sonda de material biocompatível, como poliuretano ou silicone, de calibre entre 8 e 12 *french*, macia e flexível.

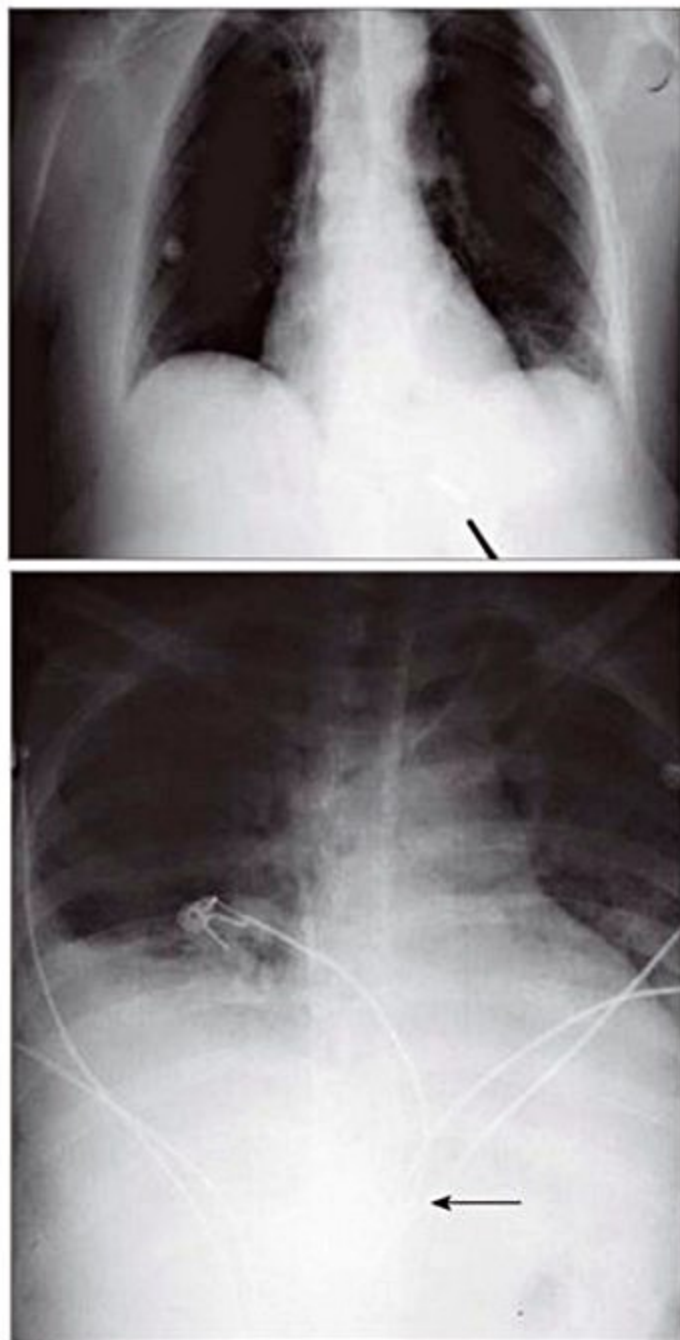
A inserção da sonda, em posição gástrica (Figura 3) ou pós-pilórica (Figura 4), na maioria das vezes é feita à beira do leito e pode ser manual ou com auxílio endoscópico ou fluoroscópico. Em pacientes sem risco de aspiração pulmonar, indica-se sonda nasogástrica, de acesso mais fácil e menor custo para TNE. Embora raras, podem ocorrer complicações durante a passagem de sondas nasoenterais: pneumotórax, empiema, mediastite, perfuração esofágica, sangramento e perfuração gástrica, lesão de dentes, lesão traqueobrônquica e arritmias[8].

Existe um tipo especial de sonda nasoenteral que tem uma abertura capaz de drenar o estômago e uma outra extremidade distal que permite administrar NE no jejuno. Essa sonda necessita ser introduzida e posicionada no estômago e no jejuno com o auxílio de endoscopia digestiva. É indicada nos casos de gastroparesia.

Figura 2. Material necessário para procedimento de sondagem nasoenteral. Imagem gentilmente cedida pelo dr. André Dong Won Lee.

Ostomias de nutrição

Gastrostomia e jejunostomia de nutrição podem ser realizadas por meio de cirurgia aberta ou por via percutânea, usando técnicas endoscópicas, radiológicas ou laparoscópicas[16]. As principais indicações de TNE por meio de estomias estão apresentadas no Quadro 5.

A primeira escolha para gastrostomia de nutrição, em pacientes candidatos ou que já tiveram uma laparotomia, é a gastrostomia endoscópica percutânea (GEP) (Figuras 5 e 6). Esse procedimento é fácil, rápido e pode ser feito sob anestesia local à beira do leito, com baixa taxa de morbidade, o que permite início rápido da NE. As contraindicações relativas são cirurgia abdominal prévia, obesidade e discrasias sanguíneas. As contraindicações absolutas são ascite e hipertensão portal. Porém, dependendo da experiência técnica, o quadro de ascite pode passar a ser uma contraindicação relativa[17].

■ **Figura 3.** Radiografia simples do posicionamento de sonda nasoenteral em posição gástrica (seta). Imagens gentilmente cedidas pelo dr. André Dong Won Lee.

■ **Quadro 5.** Indicação de TNE por estomias em adultos[4,8]

Uso	Indicação
Primária	Disfunção na deglutição Distúrbios no sistema nervoso central (G) Doença do colágeno vascular (G) Miastenia grave (G) Obstrução do trato gastrintestinal alto Neoplasia de orofaringe (G) Neoplasia/estreitamento esofagiano (G) Neoplasia gástrica (J) Neoplasia/estreitamento duodenal (J) Neoplasia pancreática (J)
Adjuvante	Esofagectomia Gastrectomia (J) Gastroduodenopancreatectomia (J) Ressecção maciça de intestino delgado (J) Pancreatectomia (J)

G: gastrostomia; J: jejunostomia.

■ **Figura 4.** Radiografia simples do posicionamento de sonda nasoenteral em posição pós-pilórica (seta). Imagem gentilmente cedida pelo dr. André Dong Won Lee.

A jejunostomia é obtida pelos mesmos métodos básicos da gastrostomia, com algumas modificações técnicas para posicionar a sonda a nível jejunal, também por cirurgia convencional, endoscopia, videolaparoscopia ou fluoroscopia. As complicações mais frequentes das jejunostomias são deslocamento da sonda, aspiração e oclusão[18].

Métodos de administração da NE

A NE pode ser administrada de maneira intermitente ou contínua[19]. O Quadro 6 aponta as características, vantagens e desvantagens dos diferentes métodos.

Quando a sonda nasoenteral está posicionada no estômago, a preocupação quanto à dose e à velocidade de infusão passa a ter importância secundária por causa dos mecanismos de adaptação do estômago. A administração gástrica intermitente pode ser iniciada com o volume de 60 mL, na sua concentração total, e progredir até 250 mL, a cada quatro horas, e pode ser administrada por 30 a 60 minutos, respeitando a tolerância e o objetivo nutricional. Quando a infusão for contínua, deve-se administrar inicialmente dieta na concentração total, começando com 10 a 40 mL/hora, com aumentos de 10 a 20 mL a cada 8 a 12 horas, conforme tolerância. A aspiração de resíduo gástrico é útil para avaliar o esvaziamento gástrico e evitar o risco de regurgitação e aspiração pulmonar. O procedimento de verificação do conteúdo residual gástrico é feito após injetar 3 a 5 mL de ar com uma seringa grande (50 mL). Na presença de resíduos maiores do que 200 mL, com o uso de sonda nasoenteral, ou maiores do que 100 mL com gastrostomia, associadas a desconforto ou distensão abdominal, deve-se interromper a administração de NE e inves-

■ **Figura 5.** Sequência de procedimentos para realização de gastrostomia endoscópica percutânea. Imagens gentilmente cedidas pelo dr. André Dong Won Lee.

■ **Figura 6.** Procedimento para realização de gastrostomia endoscópica percutânea. Imagens gentilmente cedidas pelo dr. André Dong Won Lee.

Quadro 6. Métodos de administração da dieta enteral[13,14]

	Alimentação intermitente	Alimentação contínua
Técnica de administração	Bolo: injeção com seringa, 100 a 300 mL de dieta, no estômago, a cada 3 a 6 horas, pelo menos durante 2 a 6 minutos, precedida e seguida por irrigação da sonda enteral com 20 a 30 mL de água potável Gravitacional: volume de 100 a 300 mL administrado por gotejamento (de 60 a 250 mL/hora) a cada 4 a 6 horas, precedida e seguida por irrigação da sonda enteral com 20 a 30 mL de água potável Intermitente com bomba de infusão: mesma administração, com necessidade de controle de equilíbrio hídrico ou sondas de pequeno calibre interno	Gotejamento gravitacional ou, de preferência, por bomba de infusão Alimentação contínua: administração de 25 a 125 mL/hora, por 24 horas no jejuno, duodeno ou estômago, interrompida a cada 6 a 8 horas para irrigação da sonda enteral com 20 a 30 mL de água potável Alimentação cíclica: geralmente noturna, administração de 25 a 125 mL/hora, por 6 até 8 horas no jejuno, duodeno ou estômago, interrompida a cada 6 horas para irrigação da sonda enteral com 20 a 30 mL de água potável
Características	Similar à nutrição oral A distensão gástrica estimula a secreção cloridropéptica Retardo do esvaziamento gástrico com risco de aspiração no paciente convalescente, aumento da atividade contrátil do estômago com aumento da velocidade de administração (60 mL/minuto) Volume acima de 350 mL causa desconforto	Menor o risco de aspiração no jejuno. Se infundida mais lentamente, reduz a distensão abdominal
Indicações específicas	Pacientes com esvaziamento gástrico normal e com nutrição enteral domiciliar	Pacientes incapazes de tolerar alimentação intermitente, imobilizados, que requerem infusões mais lentas e precisas, ação eventualmente à noite
Protocolo de início	Dieta na concentração total, a cada 3 a 4 horas, conforme tolerância e meta a ser alcançada. Monitorizar volume residual gástrico e tolerância gastrintestinal	Dieta na concentração total, começando com 10 a 40 mL/hora, e avançando para a meta nutricional em aumentos de 10 a 40 mL a cada 8 a 12 horas, conforme tolerância. A ação deve ser mais conservadora em pacientes críticos em formulações hipercalóricas ou de alta osmolaridade
Aspectos psicológicos	Mais desejável ao paciente domiciliar Permite deambulação	Maior segurança e confiabilidade de infusão por causa do uso da bomba de infusão

tigar clínica e radiologicamente o paciente. Na ausência de sintomas digestivos, recomenda-se retardar a dieta por uma hora e reavaliar o volume residual gástrico. Alguns medicamentos, como a eritromicina, a metoclopramida, a bromoprida e a donperidona podem ser utilizados para acelerar a motilidade gástrica[20].

Apesar das vantagens fisiológicas e práticas da alimentação gástrica intermitente em determinadas situações, a forma contínua de infusão gástrica pode reduzir o risco de distensão gástrica, diarreia e aspiração pulmonar. Em pacientes com escala de Glasgow abaixo de 12 e/ou ventilação artificial, deve-se evitar a alimentação gástrica, em razão do relaxamento do esfíncter inferior do esôfago, que favorece o refluxo gastroesofágico e a aspiração pulmonar. Para pacientes em TNE domiciliar, prefere-se a alimentação gástrica intermitente[21].

Quando a sonda é locada em região pós-pilórica (duodeno ou jejuno), a atenção deve ser aumentada, pois o rápido gotejamento pode ocasionar cólicas e diarreia, com diminuição no aproveitamento nutricional e prejuízo ao paciente. Com a técnica de infusão duodenal contínua, a dose e a velocidade a serem empregadas correspondem àquelas descritas para o posicionamento intragástrico, com a diferença de que a concentração da dieta deve ser iso ou hipotônica.

Deve-se ter em mente que há dificuldade em evitar o refluxo gastroesofágico, mesmo com a extremidade da sonda posicionada no jejuno, em razão do deslocamento acidental das sondas e de seu retorno para o estômago. Ainda, tosse, vômitos e alterações da motilidade gástrica predispõem ao maior risco de refluxo. Recomenda-se conferir repetidas vezes o local da extremidade da sonda e escolher o melhor método de administração de acordo com as necessidades nutricionais e a doença do paciente.

Decisão na seleção de dietas enterais

Após identificar qual paciente é candidato à terapia nutricional, o próximo passo é elaborar um plano dietoterápico. A avaliação da capacidade digestiva e absortiva do paciente deve ser monitorada para, então, selecionar-se a fórmula enteral[14] (Figura 7).

As formulações enterais podem ser: 1) nutricionalmente completa, quando oferecida na quantidade recomendada, para ser usada como a única fonte de nutrição ou como um complemento a pacientes com ingestão oral normal; ou 2) nutricionalmente incompleta, para ser usada somente como suplemento e não como fonte exclusiva de nutrição.

Complementos orais para fins especiais, conhecidos como suplementos, são líquidos, mas também podem estar comercialmente disponíveis em pó, sobremesas ou barras.

Avaliação da alimentação oral
Consegue atingir 60% das necessidades nutricionais?

- Sim → Dieta via oral → Consciência normal?
  - Sim → Dieta geral
  - Não → Dieta leve ou líquida com suplementos
- Não → Dieta enteral → Apresenta algum distúrbio metabólico?
  - Sim → Dieta enteral especializada → Consegue ingerir/absorver nutrientes intactos?
    - Sim → Dieta especializada pode ser polimérica
    - Não → Dieta especializada com hidrolisados ou elementar ou formulação com módulos
  - Não → Dieta enteral convencional → Consegue ingerir/absorver nutrientes intactos?
    - Sim → Dieta convencional polimérica
    - Não → Dieta especializada com hidrolisados ou elementar ou formulação com módulos

Figura 7. Lógica de planejamento nutricional e seleção de dietas enterais para pacientes em risco nutricional[9].

Existem diversas formulações enterais à base de alimentos *in natura*, de alimentos industrializados, ou à base de ambos. Os itens relacionados no Quadro 7 devem ser considerados para facilitar a escolha da formulação enteral mais apropriada para o paciente com indicação de TNE.

Densidade calórica *versus* quantidade de líquido recomendada

Densidade calórica de uma formulação é a expressão da quantidade de calorias fornecidas por mL de dieta pronta. A determinação desse valor dependerá do total de calorias que o paciente precisa *versus* o volume de dieta enteral que deverá ser administrado durante o dia.

A categorização das fórmulas enterais de acordo com sua densidade energética encontra-se na Tabela 1.

A quantidade de água veiculada nas formulações enterais varia de 690 a 860 mL por litro de dieta. Deve-se considerar que dietas com maior densidade energética apresentam menor quantidade de água. Na Tabela 2 está relacionado o conteúdo de água nas formulações enterais, segundo a densidade energética da formulação.

Quadro 7. Variáveis que devem ser consideradas para a seleção de dietas enterais
Densidade calórica
Osmolaridade/osmolalidade
Fórmula *versus* via e tipo de administração
Fontes e complexidade dos nutrientes: ▪ Carboidratos ▪ Lipídios ▪ Proteínas
Vitaminas e minerais
Desenho da fórmula *versus* indicação clínica

Osmolaridade ou osmolalidade

A osmolaridade refere-se ao número de mOsm/L de solução, e a osmolalidade, ao número de mOsm/kg de água. Há uma tendência de padronizar valores segundo a "osmolalidade" da fórmula (mOsm/kg de água), conforme está apresentado na Tabela 3.

Tabela 1. Categorização das fórmulas enterais segundo sua densidade energética[9]

Densidade energética	Valores de densidade calórica (kcal/mL)	Classificação da fórmula
Muito baixa	< 0,6	Acentuadamente hipocalórica
Baixa	0,6-0,8	Hipocalórica
Padrão (*standard*)	0,9-1,2	Normocalórica
Alta	1,3-1,5	Hipercalórica
Muito alta	> 1,5	Acentuadamente hipercalórica

Tabela 2. Conteúdo de água das formulações enterais[9,17]

Densidade energética (kcal/mL)	Conteúdo de água (mL/L de fórmula)	Conteúdo de água (%)
0,9-1,2	800-860	80-86
1,5	760-780	76-78
2,0	690-710	69-71

Tabela 3. Categorização das fórmulas enterais segundo valores de osmolaridade

Categorização	Valores de osmolalidade
Hipotônica	280-300
Isotônica	300-350
Levemente hipertônica	350-550
Hipertônica	550-750
Acentuadamente hipertônica	> 750

Na prática clínica, esses valores estão relacionados com a tolerância digestiva da fórmula enteral. Enquanto o estômago tolera dietas com osmolalidade mais elevada, porções mais distais do trato gastrintestinal já respondem melhor às formulações isosmolares. Assim sendo, dietas hiperosmolares infundidas por gastrostomia ou sonda nasoenteral têm melhor tolerância digestiva quando comparadas com a administração por sondas pós-pilóricas ou jejunais. Entretanto, a administração de dietas hiperosmolares é frequentemente realizada lentamente com o auxílio de bombas de infusão, o que permite contornar esse inconveniente em região pós-pilórica[14].

Os nutrientes que mais afetam a osmolalidade de uma solução são os carboidratos simples (mono e dissacarídeos), que apresentam efeito osmótico maior do que os carboidratos de maior peso molecular (amido), os minerais e eletrólitos, pela propriedade de dissociação em partículas menores (p. ex., sódio, cloreto e potássio), as proteínas hidrolisadas, os aminoácidos cristalinos, bem como os triglicérides de cadeia média, por serem mais solúveis do que os de cadeia longa. Quanto mais componentes hidrolisados contiver a formulação, maior será sua osmolalidade[14,22].

Vale lembrar que a influência da osmolalidade da medicação usualmente é negligenciada. A média da osmolalidade de medicamentos líquidos administrados por sonda ou via oral varia entre 450 e 10.950 mOsm/kg de água. Determinadas manifestações de intolerância digestiva podem estar relacionadas à medicação, embora com frequência sejam atribuídas à formulação enteral[14,23].

Fórmula enteral *versus* via e tipo de administração de dietas enterais

A escolha da via de administração da dieta enteral, bem como do tipo de infusão a ser adotado, influenciará na escolha da formulação. Isso implica a determinação dos horários de administração da dieta; do volume a ser infundido; da velocidade de infusão e do tipo de administração, se contínua ou intermitente; se gotejamento gravitacional, por bomba de infusão ou em *bolus*.

O Quadro 8 esquematiza a programação da TNE segundo posicionamento da sonda em localização pré ou pós-pilórica. Na seleção das fórmulas enterais, essas variáveis também devem ser consideradas.

Fonte e complexidade dos nutrientes nas fórmulas enterais

Os nutrientes que compõem uma alimentação via enteral são, em geral, os mesmos constituintes de uma dieta normal, consumida pela via oral. Em situações clínicas específica pode haver exigências quanto à modificação nos tipos de nutrientes utilizados, relativas à quantidade e/ou forma como esses devem se apresentar. Nesses casos, a terapia nutricional torna-se mais especializada. Essas adaptações envolvem desde simples alterações na fonte de nutrientes utilizados até modificações físico-químicas e estruturais. Assim, as formulações específicas para uso enteral podem veicular diferentes fontes de vitaminas, minerais, carboidratos, lipídeos e proteínas, e estes podem apresentar-se na sua estrutura íntegra ou hidrolisada, total ou parcialmente[14,22].

O Quadro 9 descreve os principais nutrientes encontrados nas formulações enterais.

Vitaminas e minerais nas formulações enterais

O fornecimento de vitaminas e minerais varia de acordo com as necessidades específicas do doente e sua doença de base. Nas carências nutricionais específicas, deve-se avaliar a indicação de suplementação adicional de micronutrientes, mesmo quando a formulação, *per se*, atinge as cotas recomendadas pelo Recommended Dietary Allowance (RDA).

Quadro 8. Resumo da programação da terapia nutricional enteral segundo posicionamento da sonda no estômago ou pós-pilórica[13,15]

Posicionamento da sonda	Volume	Osmolalidade	Fracionamento	Tempo de administração	Equipamentos necessários
No estômago	Permite maior liberdade quanto ao volume a ser administrado por horário, em função da capacidade gástrica do paciente	O estômago tolera soluções hiperosmolares, embora o esvaziamento gástrico mostre-se mais lento quanto maior for a osmolalidade da solução	Depende do volume total/dia e da tolerância do paciente; pode-se optar por menor fracionamento (4 a 6 vezes ao dia) e maior volume em cada tomada	Ao redor de 120 gotas/minuto ou tempo (min) = volume total (mL)/6, desde as fases iniciais da TNE	Bolo: funil plástico (na gastrostomia de calibre grande); seringa (em bolo) Intermitente gravitacional: equipos com pinça Contínuo: equipo para uso com bomba de infusão
Pós-pilórico	Quando a oferta for intermitente: volume máximo está limitado em 300 mL/hora em paciente já adaptado	Há maior tolerância de formulações de osmolalidade < 550 mOsm/L Se dieta hiperosmolar: controle rigoroso no gotejamento (bomba de infusão)	Contínuo ou intermitente, com fracionamento, em geral, variando entre 6 e 8 tomadas/dia (programação a cada 3 horas)	Fase inicial: 60 gotas/minuto ou tempo (min) = volume total (mL)/3 Fase "adaptada": 120 gotas/minuto ou tempo (min) = volume total (mL)/6	Bolo: seringa (em bolo) Intermitente gravitacional: equipos com pinça Contínuo: equipo para uso com bomba de infusão

TNE: terapia nutricional enteral.

Quadro 9. Características dos principais macronutrientes e fibras presentes nas formulações enterais

Componentes	Recomendações	Principais fontes	Fórmula
Carboidratos[20] (monossacarídeos, dissacarídeos, oligossacarídeos ou polissacarídeos)	40 a 60% da necessidade energética total	Frutose, glicose, sacarose, maltodextrina e amido de milho	Oligossacarídeo: mais bem digerido e absorvido pelo trato gastrintestinal Menor interferência na osmolaridade da solução quando comparado aos carboidratos simples Lactose: indicada principalmente quando se administra dieta no estômago. Observar possíveis quadros de diarreia, desconforto pós-prandial, flatulência, excessiva distensão e dor abdominal
Proteínas[9]	14 a 20% da necessidade energética total	Proteína de soja e caseína. Em menor escala: ▪ Lactoalbumina, gema de ovo e soro de leite ▪ Proteínas intactas (dietas poliméricas) ▪ Parcialmente hidrolisadas (dietas oligoméricas) ▪ Aminoácidos cristalinos (dieta elementar)	Fornecem aminoácidos com a finalidade de promover a retenção nitrogenada e, consequentemente, aumento da massa proteica Para manter o balanço nitrogenado positivo: devem-se considerar 150 calorias não proteicas para cada grama de nitrogênio (150:1), variando de 110 a 180:1
Lipídios[22]	15 a 30% da necessidade energética total	Ácidos graxos oferecidos em NE são provenientes de óleos vegetais purificados. Entre eles, o óleo de girassol (rico em ω-6 e ω-3)	Considerar a capacidade digestiva do doente, especialmente se houver indicação de fórmulas enterais hiperlipídicas (> 40% VET de lipídios)
Fibras[21]	De 4 a 20 g fibras/L	Pectina, goma guar, polissacarídeo da soja, inulina e fosfofrutossacarídeos	São substratos para proliferação de probióticos (p. ex., lactobacilos e bifidobactérias) Dietas enterais contêm mistura de fibras solúveis e insolúveis Regulam o trânsito intestinal nos pacientes em uso de TNE por períodos prolongados Utilizar sonda enteral de maior calibre para evitar obstrução de equipos e sondas (preferir calibre de 10 a 12 F)

NE: nutrição enteral; TNE: terapia nutricional enteral; VET: valor energético total.

No acompanhamento cliniconutricional do paciente, devem-se incluir indicadores objetivos e/ou subjetivos que identifiquem o mais precocemente possível algum risco de carência específica para que esta seja imediatamente corrigida e/ou prevenida.

A maioria das dietas enterais disponíveis no mercado nacional é adequada quanto ao fornecimento de vitaminas e minerais quando fornecida na quantidade indicada pelo fabricante ao atingir as cotas de calorias e de macronutrientes programadas. Algumas formulações, quando especializadas e muito específicas para determinada situação clínica, como as desenhadas para insuficiência renal, são insuficientes em algumas vitaminas e minerais. No planejamento dietético, deve-se prever a necessidade ou não de suplementação. Se o uso de dietas enterais incompletas em vitaminas e minerais for prolongado, deve-se indicar algum tipo de complementação de micronutrientes[24].

Em pacientes portadores de síndromes de má absorção, deve-se atentar para a possível deficiência das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e adicioná-las tão logo verifique-se ingestão aquém das cotas recomendadas[24].

Não existem ainda recomendações específicas de vitaminas e minerais para pacientes críticos. Entretanto, sabe-se que nessa condição as necessidades de nutrientes antioxidantes estão aumentadas por causa do estresse oxidativo. Portanto, recomenda-se suplementar as vitaminas A, C e E, zinco e selênio.

Cálculo da carga de soluto renal e suas implicações clínicas

Em situações clínicas críticas, como sepse, pós-operatório, politraumatismo e queimadura grave, a urina torna-se muito densa, com alta osmolalidade, ao redor de 500 a 1.000 mOsm/kg, mesmo na vigência de hidratação adequada. Dietas ricas em proteínas e/ou eletrólitos, como sódio, potássio e íon cloreto, representam elevada carga de soluto renal. A carga de soluto renal tolerada pelos rins, em situação normal, é de 800 a 1.200 mOsm. As dietas enterais não devem ultrapassar esse valor. Para saber a carga de soluto renal, calcula-se: para cada mEq de sódio/potássio/cloreto acrescenta-se 1 mOsm na carga de soluto renal; para cada grama de proteína, para adultos, adicionam-se 5,7 mOsm, enquanto para crianças, 4 mOsm[25].

Complicações em nutrição enteral

A alimentação por via nasoenteral ou por estomias não é isenta de complicações, que, uma vez conhecidas, podem ser prevenidas ou tratadas monitorando-se de forma adequada os pacientes.

As complicações da TNE podem ser classificadas em anormalidades mecânicas gastrintestinais, infecciosas, pulmonares e otorrinolaringológicas (Quadro 4)[26].

Entre as complicações gastrintestinais, a diarreia diagnosticada por três ou mais evacuações líquidas ao dia ocupa posição de destaque. É fundamental buscar a causa da diarreia em vigência da TNE e afastar outras etiologias potenciais, como gastroenterocolites infecciosas e/ou inflamatórias. A realização da anamnese especializada é útil para obter o diagnóstico diferencial de diarreia[27]. A Figura 8 mostra um esquema sistematizado para o tratamento de diarreia em pacientes em TNE.

As principais complicações mecânicas relacionadas com a sonda nasoenteral variam segundo o tipo de sonda empregada e a posição desta.

A pneumonia aspirativa é considerada a complicação de maior gravidade em TNE. Pode ocorrer por oferta exagerada de dieta, retardo do esvaziamento gástrico e íleo paralítico[28].

A aspiração da sonda enteral antes da administração de cada dieta é realizada para verificar o conteúdo gástrico, que, quando acima de 200 mL, favorece o refluxo do conteúdo do estômago ao esôfago e, através deste, às vias respiratórias. Deve-se considerar que o doente neurológico pode apresentar deficiência nos mecanismos reflexos de proteção ao vômito[28]. Não existe consenso do benefício da aferição rotineira de resíduo gástrico e nem do volume de resíduo que indicaria alteração na conduta nutricional[29].

Imunonutrição

A imunonutrição é uma intervenção nutricional que explora a atividade particular de diversos nutrientes em atenuar a inflamação e modular o sistema imune[31].

Atualmente, existe consenso sobre o fato de que a imunonutrição deve ser utilizada no período perioperatório, em pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos eletivos de grande porte, especialmente que envolvem o trato gastrintestinal. Imunonutrição perioperatória contribui para a redução de complicações pós-operatórias infecciosas e não infecciosas[32].

Deve ser iniciada nos 5 a 7 dias que precedem o procedimento (500 a 1.000 mL/dia) e mantidas no período pós operatório[33]. Apesar da indicação de imunonutrição extender-se a todos os pacientes, independente do estado nutricional de base, seu benefício é mais pronunciado nos pacientes desnutridos[34].

Entre os nutrientes com atividade imunomoduladora encontram-se os ácidos graxos ômega-3, arginina, glutamina, nucleotídeos e antioxidantes.

Ácidos graxos ômega-3

Os dois principais ácidos graxos polinsaturados ômega-3 (AG n-3) que aparecem no tecido humano são 20:5n-3 (ácido eicosapentanoico – EPA) e 22:5n-3 (ácido doco-hexa-henoico – DHA) (46). O EPA e o DHA apresentam efeitos benéficos para cérebro infantil e visão, e, portanto, atualmente são adicionados a algumas fórmulas infantis. O EPA pode influenciar na síntese de prostaglandina e alterar a resposta imune[35].

A composição de ácidos graxos da dieta determina a composição de ácidos graxos da membrana plasmática e influencia sua fluidez, seus receptores celulares e suas fun-

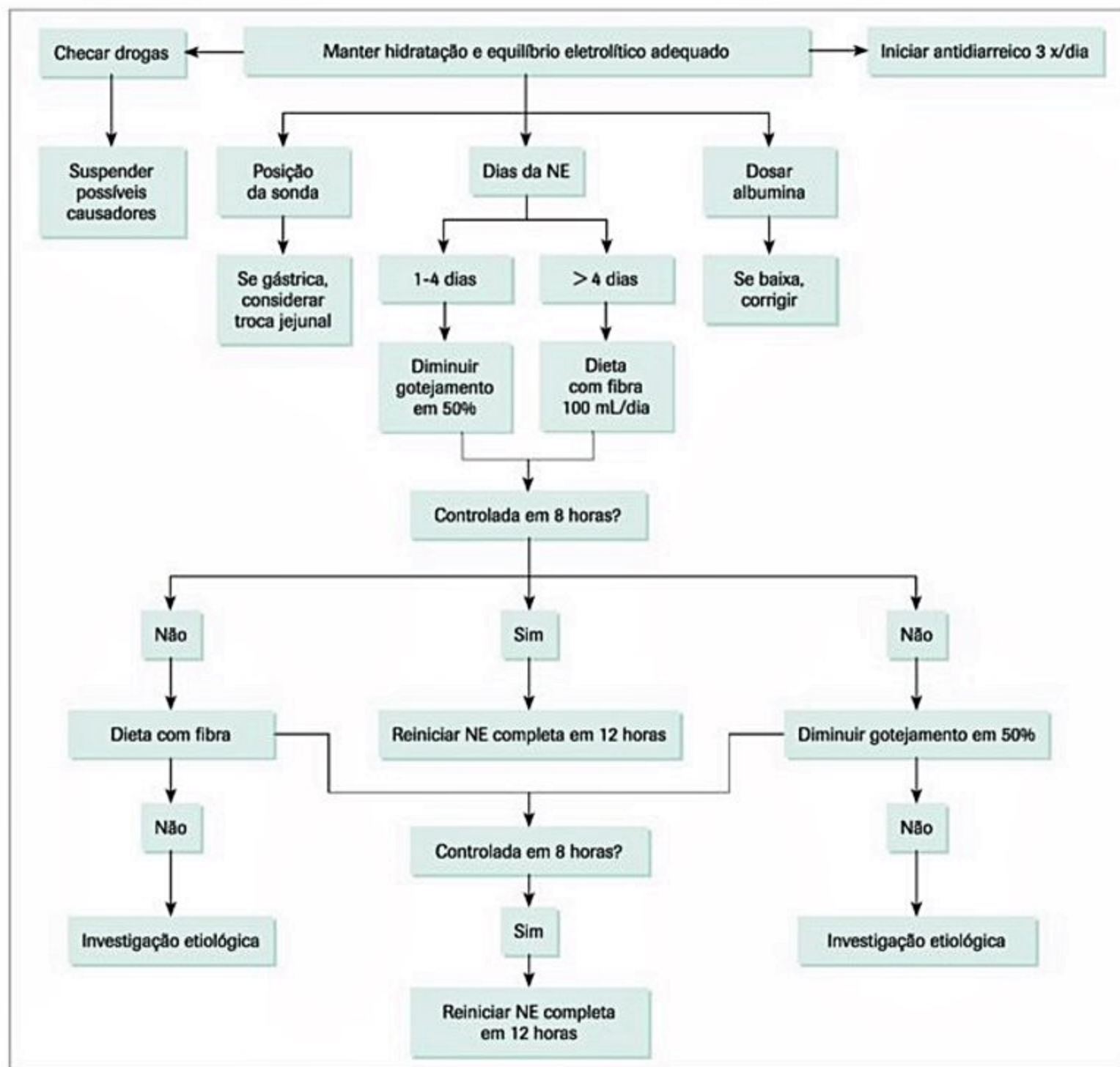



Figura 8. Manejo da diarreia em pacientes com terapia nutricional enteral.
NE: nutrição enteral.
Fonte: Castro, 2012[36].

ções e a ativação da via de sinalização intracelular. Os AG n-3 obtidos a partir do óleo de peixe ou de canola, em pouco tempo após a administração, acumulam-se nas membranas celulares e nos fosfolipídeos do plasma[35]. Com o estímulo do estresse, as fosfolipases clivam os PUFA da membrana celular que entram em vias metabólicas para a produção de produtos específicos – eicosanoides. Os AG poli-insaturados ômega 6 (AG n-6) são precursores de prostanoides das séries 2 e 4, que são vasoconstritores e induzem a agregação plaquetária. Esses produtos são imunossupressores e podem prejudicar a função de linfócitos T citotóxicos, secreção de citocinas, migração de leucócitos e função do sistema retículo endotelial. Os AG n-3 são metabolizados em prostanoides da série 3 e leucotrienos da série 5, que são menos inflamatórios e menos imunossupressores do que os oriundos da série n-6. Não se sabe se os ácidos graxos ômega-3 derivados do óleo de peixe e do óleo de canola diferem entre seus efeitos[35].

Pacientes em processo inflamatório acentuado (doenças autoimunes, sepse, SIRS e ARDS) devem receber menor quantidade de AG n-6 e maior oferta de AG n-3, o que resulta na produção de citocinas menos inflamatórias[35].

Fórmulas enterais imunomoduladoras comercialmente disponíveis têm óleo de peixe como a fonte de n-3, com razão n-3:n-6 de 1:0,86 a 1:2,18. Não existem ainda estudos em pacientes críticos para determinar qual a razão ideal[36].

Arginina

Esse aminoácido não essencial pode tornar-se condicionalmente essencial durante períodos de estresse. A arginina serve como precursor de prolina, glutamato e poliaminas, e é usada na detoxificação da amônia. Seu papel na síntese do óxido nítrico tem apresentado dados controversos quanto à segurança em doentes críticos ou sépticos[37,38]. A depleção de arginina reduz a cicatrização e a função das células de Kupfer. Sua suplementação promove a proliferação das células T *in vitro* e aumenta a citotoxicidade das células *natural killers*, a citotoxicidade do macrófago tumoral e a atividade das células T citolíticas. A arginina estimula o fator de crescimento insulina símile, o hormônio de crescimento pituitário humano e a insulina[39].

Em condição hemodinamicamente estável, a arginina pode melhorar o fluxo sanguíneo em nível celular e influenciar de maneira benéfica a função metabólica. No entanto, existe preocupação com o uso de arginina em pacientes sépticos, pois a vasodilatação associada à sepse poderia aumentar a oferta de arginina através da via do óxido nítrico[35].

Existem, portanto, dados que demonstram a atividade promissora da arginina ao reduzir infecções em pacientes sépticos hemodinamicamente estáveis, provavelmente com APACHE inferior a 15. No entanto, dada a natureza heterogênea dos pacientes, torna-se difícil identificar a melhor situação para a suplementação segura da arginina[40].

Glutamina

A glutamina (GLN) é o aminoácido livre não essencial mais abundante no plasma. A GLN e a alanina perfazem 6 a 8% da proteína muscular estrutural, e ambas constituem 70% dos aminoácidos liberados pelo musculoesquelético durante o estresse e a sepse. Durante o estresse, as concentrações séricas e intracelulares de GLN diminuem, e, sob tais condições, a GLN se torna um aminoácido essencial. A GLN participa na função imune como combustível metabólico para linfócitos T e outras células de rápida proliferação, como os enterócitos. Auxilia na preservação da barreira da mucosa intestinal e na função imune intestinal, e é substrato energético para vias metabólicas na divisão celular, produção de citocinas, fagocitose e produção de antioxidantes[35].

Suplementação enteral de GLN com doses entre 25 e 40 g/dia revela pouco ou nenhum aumento nos níveis de GLN sanguínea[41]. A dose comumente utilizada para suplementação enteral pode ser de 0,5 g/kg/dia[35].

A GLN é relativamente insolúvel, instável em alta temperatura e em solução. A dificuldade para a oferta de GLN é sua instabilidade como aminoácido livre, com sua possível degradação em uma solução aquosa e produção do composto tóxico piroglutamato, particularmente durante o processo de aquecimento para esterilização da solução. Recentemente, o uso de proteínas ricas em GLN eliminou os aspectos de toxicidade em fórmulas líquidas[35]. Por causa da destruição da GLN durante a produção das formulações enterais, produtos baseados em fórmulas elementares ou em peptídeos têm menos GLN do que fórmulas que contêm proteínas intactas[42]. A GLN é um aminoácido constituinte da proteína, e toda alimentação ofertada por via trato digestivo contém proteínas integrais com GLN.

Nas fórmulas enterais padrão (sem suplementação de GLN), estima-se que a quantidade seja de 3 a 6 g de GLN/1.000 kcal, e deve-se considerar que as fórmulas com alta densidade proteica contêm maiores quantidades de GLN[42]. O conteúdo de GLN nas fórmulas suplementadas é cerca de 10 a 15 g/1.000 kcal, portanto pode não ser necessária a suplementação extra (módulos) de GLN[35].

Estudos mostram que o uso de GLN enteral deve ser considerada em pacientes queimados e vítimas de trauma. Não existem evidencias suficientes para o uso de GLN em pacientes críticos com falência de múltiplos sistemas[43].

Nucleotídeos dietéticos

O nucleotídeo dietético (RNA) é um componente importante no auxílio da função de células T para a competência imune. A deprivação de nucleotídeos inibe a função das células T e dos macrófagos, e aumenta a suscetibilidade à sepse com *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* em modelos animais. A administração de RNA durante a realimentação reverte esses efeitos[35].

A síntese de nucleotídeos pode ser importante componente na manutenção da proliferação dos enterócitos em resposta à arginina e à GLN, outros importantes componentes das dietas imunomoduladoras[44].

Aminoácidos de cadeia ramificada

Os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) fornecem combustível primário para o musculoesquelético durante o estresse e a sepse. A leucina, a isoleucina e a valina podem ser adicionadas a fórmulas especializadas enterais como fonte metabólica para suplementar as necessidades metabólicas do musculoesquelético durante esses estados metabólicos[45].

Terapia nutricional oral

Muitos pacientes durante a fase aguda ou crônica da doença apresentam dificuldade de atingir a meta proteico-calórica adequada apenas por meio da alimentação usual. Vários motivos podem se relacionar a ingesta insuficiente ou inadequada. Eles podem ser atribuídos à doença de base e seu tratamento: náuseas e vômitos, anorexia, alteração de paladar, entre outros.

Os complementos nutricionais são produtos desenvolvidos para complementação de macro e micronutrientes em pacientes que não conseguem atingir pelo menos 60% das suas necessidades diárias com a dieta usual. Podem estar apresentados nas formas de líquido ou pó.

Uma revisão sistemática evidenciou que a taxa de adesão ao complemento nutricional oral atinge em média 78% (67% em ambiente hospitalar e 81% domiciliar) e é melhor em complementos com maior densidade calórica[46].

Outra revisão sistemática mostra que o uso de complemento oral durante a internação reduziu de forma significante o número de readmissões hospitalares, principalmente na população idosa, com impacto na redução de custos[47].

Considerações finais

Os nutrientes são mais efetivamente metabolizados e utilizados quando administrados pela via enteral do que pela parenteral. Considerando que porções do trato gastrintestinal e o fígado processam o nutriente antes de atingir a circulação sistêmica, a via enteral é muito eficaz em auxiliar a homeostasia do *pool* de aminoácidos, bem como a massa muscular. É conduta internacionalmente aceita, pois, "quando o intestino é funcionante e pode ser utilizado, ele deve ser utilizado".

Referências bibliográficas

1. Howard P, Jonkers-Schuitema C, Furniss L, Kyle U, Muehlebach S, Odlund-Olin A, et al. Managing the patient journey through enteral nutritional care. Clin Nutr. 2006;25(2):187-95.
2. Dias MCG, van Aanholt DPJ, Catalani LA, Rey JSF, Gonzales MC, Coppini L, et al. Triagem e avaliação do estado nutricional. Sociedade Brasileira de Nutrição Enteral e Parenteral. Associação Brasileira de Nutrologia. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira. São Paulo: Conselho Federal de Medicina; 2011.
3. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M, Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (Espen). Espen guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr. 2003;22(4):415-21.
4. Sanderson IR, Croft NM. The anti-inflammatory effects of enteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2005;29(4 Suppl):S134-8.
5. Consenso nacional de nutrição oncológica. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2009. 126 p.
6. Arends J, Bodokyb G, Bozzettic F, Fearond K, Muscaritolie M, Selgaf G, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. Clinical Nutrition. 2006;25:245-59.
7. A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2002;26(1 Suppl.):1SA-138SA.
8. Pearce CB, Duncan HD. Enteral feeding. Nasogastric, nasojejunal, percutaneous endoscopic gastrostomy, or jejunostomy: its indications and limitations. Postgrad Med J. 2002;78(918):198-204.
9. Yang S, Xingjiang Wu, Wenkui Yu Li J. Early enteral nutrition in critically ill patients with hemodynamic instability: an evidence-based review and practical advice. Nutrition in Clinical Practice. 2014;29(1):90-6.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Critical Care Medicine. 2013;41(2):580-637.
11. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. Crit Care Med. 2001;29(12):2264-70.
12. Waitzberg DL, Plopper C, Terra RM. Access routes for nutritional therapy. World J Surg. 2000;4(12):1468-76.
13. Prittie J, Barton L. Route of nutrient delivery. Clin Tech Small Anim Pract. 2004;19(1):6-8.
14. Baxter YC, Waitzberg DL, Gama-Rodrigues JJ, Pinotti HW. Critérios de decisão na seleção de dietas enterais. In: Nutrição enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Atheneu; 1990. p.659-76.
15. Ideno KT. Enteral nutrition. In: Gottschilich MM, Matarese L, Shronts EP. Nutrition support dietetics – core curriculum. 2.ed. Aspen; 1993. p.71-91.
16. Schroder O, Hoepffner N, Stein J. Enteral nutrition by endoscopic means; I. Techniques, indications, types of enteral feed. Z Gastroenterol. 2004;42(12):1385-92.
17. Coppini LZ, Waitzberg DL. Complicações em nutrição enteral. In: Nutrição enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Atheneu; 1990. p.723-34.
18. Campos AC, Marchesini JB. Recent advances in the placement of tubes for enteral nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 1999;2(4):265-9.
19. Forlaw L, Chernaff R, Guenter P. Enteral delivery systems. In: Rombeau JL, Caldwell MD (eds). Clinical nutrition. Philadelphia: Saunders; 1990.
20. Booth CM, Heyland DK, Paterson WG. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. Crit Care Med. 2002;30(7):1429-35.
21. Ciocon JO, Galindo-Ciocon DJ, Tiessen C, Galindo D. Continuous compared with intermittent tube feeding in the elderly. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1992;16(6):525-8.
22. Atkinson M, Worthley LI. Nutrition in the critically ill patient: part I. Essential physiology and pathophysiology. Crit Care Resusc. 2003;5(2):109-20.
23. Magnuson BL, Clifford TM, Hoskins LA, Bernard AC. Enteral nutrition and drug administration, interactions, and complications. Nutr Clin Pract. 2005;20(6):618-24.
24. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. Intensive Care Med. 2005;31(3):327-37.
25. Baxter YC, Waitzberg DL, Gama-Rodrigues JJ, Pinotti HW. Critérios de decisão na seleção de dietas enterais. In: Nutrição enteral e parenteral na prática clínica. São Paulo: Atheneu; 2000. p.668-70.
26. Waiztzberg DL, Dias MCG, Mitsue I. Complicações da terapia nutricional enteral. In: Manual de boas práticas em terapia nutricional enteral e parenteral. HCF-MUSP. São Paulo: Atheneu; 2014. p.71-3.
27. Bernard M, Forlaw L. Complications and their prevention. In: Rombeau JL. Enteral and tube feeding. Cadwell MD; 1994. p.542-69.
28. Baskin WN. Acute complications associated with bedside placement of feeding tubes. Nutr Clin Pract. 2006;21(1):40-55.
29. Bartlett Ellis RJ, Fuehne J. Examination of accuracy in the assessment of gastric residual volume: a simulated, controlled study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39(4):434-40.
30. Castro MG. A influência da introdução de um programa de educação médica em terapia nutricional no desfecho dos pacientes em uma unidade intensiva. [Tese.] São Paulo: Faculdade de Medicina; 2012. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde-26102012-114000/.
31. O'Callaghan G, Beale RJ. The role of immune-enhancing diets in the management of perioperative patients. Crit Care Resusc. 2003;5(4):277-83.
32. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y, Cai H. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. Surg Oncol. 2012;21(2):87-95.
33. McClave SA, Kozar R, Martindale RG, Heyland DK, Braga M, Carli F, et al. Summary recommendations from the north american surgical nutrition summit-2012. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37(5 Suppl):99S-105S.
34. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37(5 Suppl):66S-72S.
35. Lipp J, Sax HC. Novel (immune) nutrients in critical illness. Nutrition Support for the critically ill patient. A guide to practice. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2005. p.173-89.
36. Calder PC. Lipids and the critically ill patient. Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme. 2003;8:75-91.
37. Ochoa JB, Makarenkova V, Bansal V. A rational use of immune enhancing diets: when should we use dietary arginine supplementation? Nutr Clin Pract. 2004;19(3):216-25.
38. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, Facchini R, Simini B, Bruzzone P, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. Intensive Care Med. 2003;29(5):834-40.
39. Heyland DK, Novak F. Immunonutrition in the critically ill patient: more harm than good? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2001;25(2 Suppl):S51-5.
40. Caparros T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2001;25(6):299-308.
41. Jensen GL, Miller RH, Talabiska DG, Fish J, Gianferante L. A double-blind, prospective, randomized study of glutamine-enriched compared with standard peptide-based feeding in critically ill patients. Am J Clin Nutr. 1996;64(4):615-21.
42. Swails WS, Bell SJ, Blackburn GL. Glutamine content of whole proteins: implications for enteral formulas. Nutr Clin Pract. 1992;7(3):133-4.
43. Canadian Clinical Practice Guidelines – Composition of EN: Glutamine Jul 2013. Disponível em: http://www.criticalcarenutrition.com.
44. Yamauchi K, Komatsu T, Kulkarni AD, Ohmori Y, Minami H, Ushiyama Y, et al. Glutamine and arginine affect Caco-2 cell proliferation by promotion of nucleotide synthesis. Nutrition. 2002;18(4):329-33.
45. Kudsk KA. Immunonutrition in surgery and critical care. Annu Rev Nutr. 2006;26:463-79.
46. Hubbarda GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements Clinical Nutrition. 2012;31:293-312.
47. Stratton RJ, Hébuterne X, Elisa M. A systematic review and meta-analysis of the impact of oral nutritional supplements on hospital readmissions. Ageing Research Reviews. 2013;12:884-97.
48. The Aspen Nutrition support core curriculum: a case based approach – the adult patient; 2007.
49. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB, Brower RG. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. Chest. 2003;124(1):297-305.

50. Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. Clin Nutr. 2004;23(6):1344-52.
51. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006;30(4):351-67.
52. Wiesen P, Van Gossum A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. Curr Opin Crit Care. 2006;12(2):149-54.
53. Heyland DK. Immunonutrition in the critically ill patient: putting the cart before the horse? Nutr Clin Pract. 2002b;17(5):267-72.
54. Heyland DK, Drover J. Does immunonutrition make an impact? It depends on the analysis. Crit Care Med. 2000;28(3):906-7.
55. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. Lancet. 1998;352(9130):772-6.

Nutrição Parenteral 5

Dan Linetzky Waitzberg
Raquel Susana M. M. Torrinhas
Thiago Manzoni Jacintho
André Dong Won Lee
Lidiane Catalani

SUMÁRIO

Introdução

Definição

De acordo com a Portaria n. 272, de 8 de abril de 1998, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a terapia de nutrição parenteral (TNP) é um "conjunto de procedimentos terapêuticos para manutenção ou recuperação do estado nutricional do paciente por meio de nutrição parenteral – solução ou emulsão, composta basicamente de carboidratos, aminoácidos, lipídios, vitaminas e minerais, estéril e apirogênica, acondicionada em recipiente de vidro ou plástico, destinada à administração intravenosa em pacientes desnutridos ou não, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando a síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas"[1].

Histórico

O uso de TNP na prática clínica teve início em 1968, após Dudrick comprovar a segurança e a eficácia da administração prolongada de solução parenteral contendo glicose a 50% e aminoácidos a 10%, combinada com minerais, vitaminas e micronutrientes na obtenção de crescimento e ganho de peso corpóreo experimentalmente, em crianças e adultos (Figura 1 A e B)[2].

Mais tarde, verificou-se que a infusão parenteral de soluções concentradas de glicose pode causar hiperglicemia, particularmente em pacientes mais graves, e estar associada a eventos adversos como imunossupressão e aumento de complicações infecciosas[2-4] (Figura 1 C). Nesse sentido, as calorias fornecidas pela glicose foram substituídas, em parte, pela adição de gorduras.

A oferta parenteral de gorduras consiste na infusão de emulsões lipídicas (EL) em associação com glicose e aminoácidos, constituindo solução de nutrição parenteral (NP) 3 em 1 (3:1)[5]. Esta formulação nutricional foi adotada em muitos países e hoje pode ser considerada um procedimento-padrão na prática clínica.

Indicação

A TNP está indicada para pacientes desnutridos ou em risco de desnutrição, que não podem, não devem ou não conseguem suprir suas necessidades nutricionais por via oral e/ou enteral[6].

A TNP pode ser associada à dieta via oral (VO) ou à nutrição enteral (NE) como suplemento nutricional, para se atingir as necessidades nutricionais desejadas, em casos em que seja impossível que isso ocorra exclusivamente pelo trato gastrintestinal. Enquanto fonte alimentar única, a NP precisa conter todos os macro e micronutrientes necessários para garantir a homeostase do paciente[5].

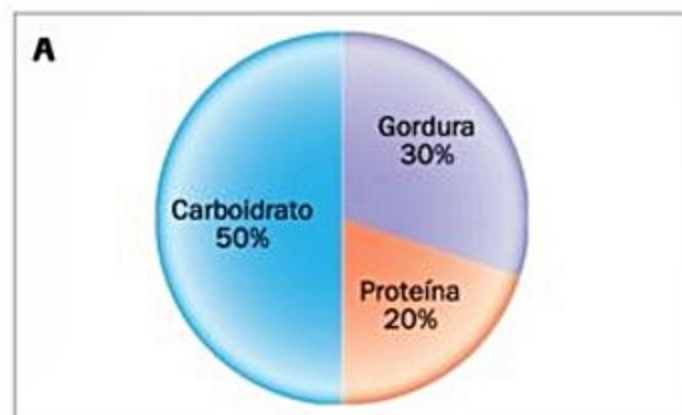
A indicação de TNP deve considerar aspectos científicos e éticos e não deve, por exemplo, ser administrada a pacientes oncológicos terminais quando não houver perspectiva clara de melhora da sobrevida ou qualidade de vida. Os principais pontos a serem contemplados para indicação de NP são[7-9]:

- Influência da NP na evolução do processo mórbido.
- Influência negativa da doença ou do tratamento no apetite do paciente.
- Influência negativa da doença ou do tratamento na digestão/absorção de nutrientes.
- Duração do tratamento.

A

Gordura 30%

Carboidrato 50%

Proteína 20%

■ **Figura 1.** A: Proporções adequadas de macronutrientes em terapia de nutrição parental (TNP). B: TNP em paciente estável. C: TNP em paciente crítico.

- Desejos e necessidades do paciente e seus familiares.
- Perda de massa corpórea superior a 20%, mesmo em pacientes com IMC normal.
- Risco de desnutrição por produção aumentada de hormônios catabólicos.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN), pacientes cirúrgicos podem se beneficiar de NP, de acordo com as seguintes recomendações (grau de evidência entre parênteses): no pré-operatório, a NP está indicada para pacientes gravemente desnutridos que não conseguem se alimentar adequadamente por via oral ou enteral (A). No período pós-operatório, a NP é benéfica para pacientes desnutridos em que NE não é possível ou não é torelada (A); em complicações pós-operatórias que comprometam a função gastrintestinal, impedindo o paciente de receber e absorver suas necessidade por via oral/enteral por pelo menos 7 dias (A). Pacientes que não conseguem atingir 60% de suas necessidades via enteral, a associação de NP e NE deve ser considerada (C). A TNP pode ser ministrada em pacientes em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando à síntese ou à manutenção dos tecidos, órgãos e sistemas.

Para pacientes com indicação de TNP por longos períodos e sem necessidade de hospitalização, recomenda-se a TNP domiciliar (TNPD)[5]. A indicação de TNPD tem aumentado em todo o mundo como alternativa para melhorar a qualidade de vida de pacientes com insuficiência ou falência intestinal mas implica o treinamento adequado do paciente, de familiares e cuidadores para o correto manuseio da NP e dos equipamentos[5,10] (Figura 2), além de uma condição sociocultural adequada. Esses cuidados devem ser preconizados para se evitar complicações que podem ocorrer com a TNPD, como, anormalidades metabólicas, disfunção de órgãos e infecção oriunda do cateter venoso central, que é a grande responsável pela morbidade e mortalidade nesses pacientes[5,11]. A TNPD deve ser utilizada em conjunto com nutrição enteral (NE), sempre que possível, com o objetivo de manter o trofismo intestinal[11].

As principais indicações de TNP são[5,11]:

1. Pacientes hospitalizados:

a. Síndrome do intestino curto grave (Figura 3).
b. Fístulas gastrintestinais (Figura 4).

■ **Figura 2.** Material de punção venosa central e bomba de infusão.

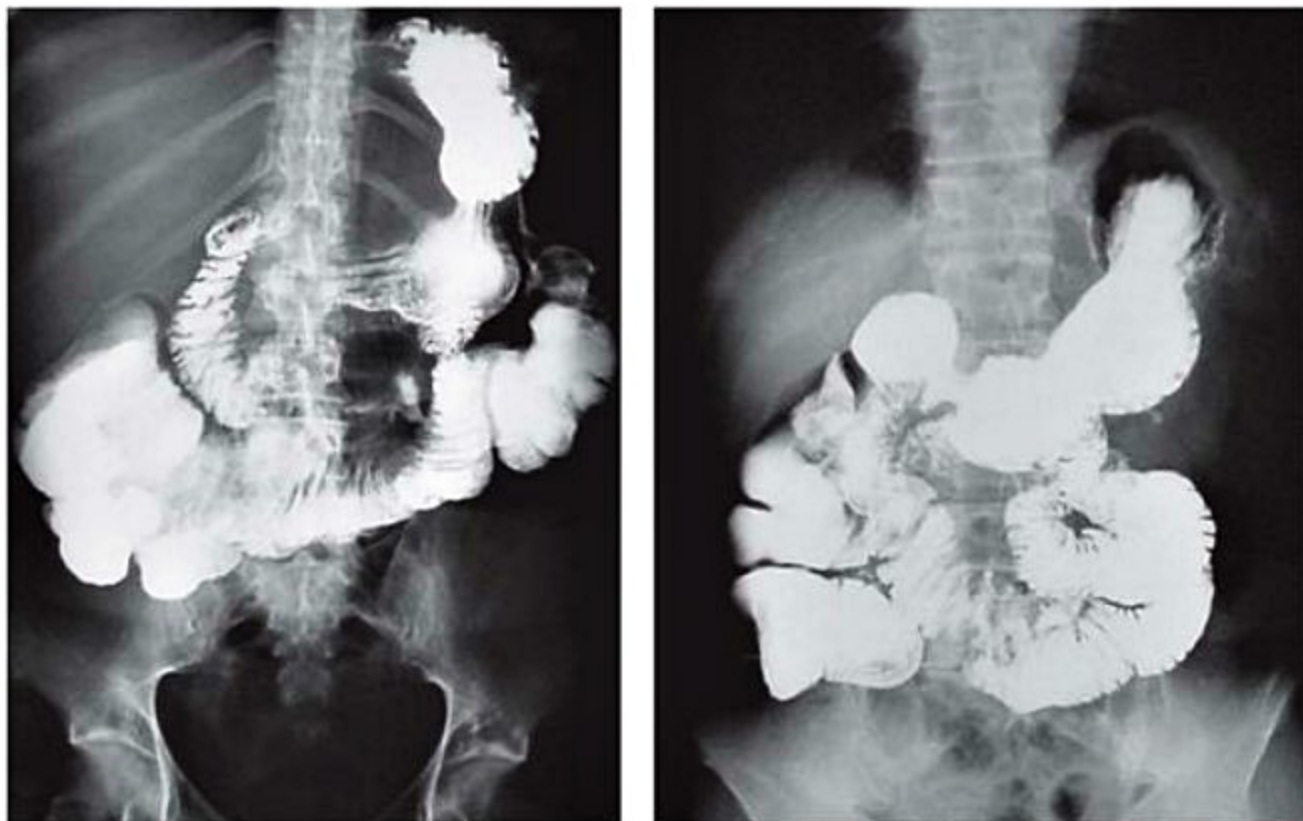
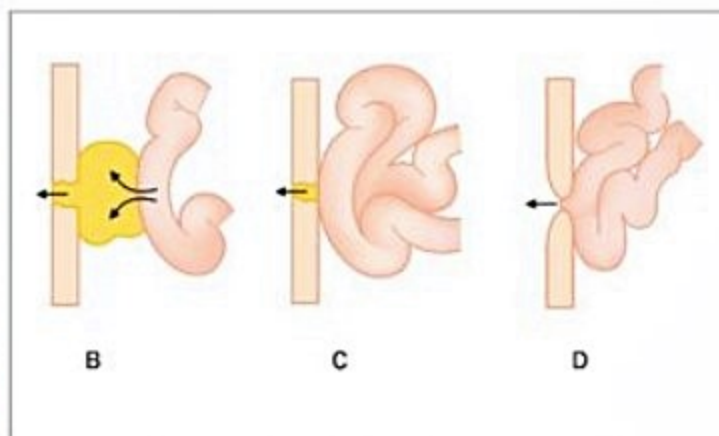
c. Pacientes cirúrgicos.
d. Pacientes críticos (Figura 5).
e. Câncer.
f. Doença inflamatória intestinal disabsortiva.
g. Pancreatite aguda ou crônica em que a NE não possa ser administrada.

2. Pacientes domiciliares:

a. Doença inflamatória intestinal.
b. Doença vascular mesentérica.
c. Câncer não terminal.
d. Fístula pancreática.
e. Disfunção da motilidade.
f. Obstrução intestinal.
g. Enterite actínica.
h. Enteropatia e SIDA.

Estas indicações podem ser relativas na dependência da aceitação de NE em algumas condições clínicas. O Quadro 1 resume as indicações absolutas e relativas, e as contraindicações para prescrição de NP.

Terapia nutricional parenteral ou enteral, qual usar?

Com o estabelecimento da TNP na prática clínica, houve, nos anos 1970 e 1980, grande divulgação do método e do uso de NP. Isso motivou o seu uso clínico até

■ **Figura 3.** Síndrome do intestino curto com 80 cm de jejuno remanescente sem a válvula ileocecal (anastomose jejuno-cólon transverso).

■ **Figura 4.** A: Fístula digestiva enterocutânea da doença de Crohn; B: fístula associada à cavidade de abcesso; C: continuidade mucocutânea; D: infiltração da parede abdominal por doença intestinal.

■ **Figura 5.** Queimadura grave com acesso na veia femoral direita.

mesmo para muitas condições em que o trato digestivo encontrava-se estrutural e funcionalmente operante. Nesse período, a NE ficou relegada em segundo plano, em função de formulações e equipamentos pouco desenvolvidos e elevado número de complicações relacionadas com seu uso.

No final dos anos 1980 e na década de 1990 houve um importante avanço tecnológico e científico nas fórmulas e nos dispositivos empregados na terapia NE, tornando-a de aplicação segura e fácil.

Por utilizar a via fisiológica de alimentação, a terapia nutricional enteral (TNE) mantém o trofismo do tubo gastrintestinal e estimula a liberação dos hormônios tróficos gastrintestinais (gastrina, colecistoquinina,

Quadro 1. Indicações absolutas e relativas e contraindicações para prescrição de nutrição parenteral

Indicações absolutas
Impossibilidade de acesso enteral por obstrução gastrintestinal ou íleo prolongado
Impossibilidade de absorver nutrientes pelo trato gastrintestinal por: ■ Ressecção intestinal maciça – fase inicial ■ Síndrome do intestino curto grave ■ Doença inflamatória intestinal ativa (com necessidade de repouso intestinal de 5 a 7 dias)
Indicações relativas
Sangramento gastrintestinal com necessidade de repouso gastrintestinal prolongado
Mucosite ou anorexia grave por quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea
Cirurgias extensas com previsão de íleo prolongado por mais de 5 dias
Diarreia grave por má absorção
Pancreatite grave necessitando de repouso intestinal por mais de 5 dias
Contraindicações
Pacientes em condições terminais quando não houver melhora de sobrevida ou de sofrimento
Instabilidade hemodinâmica

Fonte: adaptada de Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional – EMTN, Waitzberg e Dias[8].

enteroglucagon, fatores de crescimento do tipo insulina)[9]. Por outro lado, durante a TNP exclusiva, com o trato gastrintestinal em desuso completo, pode haver perda do trofismo da mucosa intestinal com prejuízo da absorção de nutrientes, de funções endócrinas, metabólicas e imunológicas, e da barreira mucosa intestinal.

O comprometimento da barreira mucosa intestinal, que inclui o sistema imunológico do trato intestinal, pode contribuir para o aumento da permeabilidade da mucosa e a instalação de infecções, por eventual translocação de microrganismos e de endotoxinas para a circulação sistêmica[9]. Quando comparada à TNE, a TNP se associa a maior índice de infecção em pacientes cirúrgicos e com trauma abdominal[12,13]. A TNP pode ainda desencadear outras complicações de caráter mecânico, metabólico ou infeccioso (Quadro 2).

Por outro lado, a administração de NE também não está livre de efeitos colaterais, representados, na maioria, por distúrbios gastrintestinais e mecânicos (Quadro 2). Atualmente, preconiza-se utilizar a via digestiva para recuperar o estado nutricional do paciente, sempre que possível. Em relação à NP, a via enteral permite oferecer maior gama de nutrientes, evita inconvenientes da ministração de soluções de glicose hipertônica, apresenta menor risco de problemas mecânicos e infecciosos, e tem custo menor[12,13].

É preciso reiterar que a TNP assume grande importância na vigência de disfunção estrutural ou absortiva do trato gastrintestinal e/ou impossibilidade de se oferecer todo o aporte calórico-proteico necessário por via digestiva, como nas condições de insuficiência e falência intestinais.

Quadro 2. Comparação das complicações associadas à terapia de nutrição parenteral em relação à de nutrição enteral

	Nutrição parenteral	**Nutrição enteral**
Gastrintestinais	■ Perda do trofismo da mucosa intestinal ■ Prejuízo da absorção de nutrientes ■ Prejuízo de funções endócrinas, metabólicas, imunológicas e de barreira mecânica do intestino ■ Colestase hepática	■ Distensão abdominal ■ Vômitos ■ Diarreia ■ Esofagite
Mecânicas	■ Pneumotórax ■ Hemotórax ■ Embolia gasosa ■ Trombose venosa ■ Ruptura do cateter	■ Obstrução da sonda ■ Perfuração de órgãos ■ Posição incorreta da sonda enteral
Metabólicas	■ Hiperglicemia ■ HipoK, hipoMg, hipoP ■ Esteatose hepática ■ Produção excessiva de CO_2 ■ Deficiência de ácidos graxos ■ Osteopenia	■ Sobrecarga hídrica ■ Hiperglicemia ■ Superalimentação ■ Desequilíbrios hidreletrolíticos
Infecciosas	■ Sepse relacionada ao cateter venoso central ■ Tromboflebite séptica ■ Predisposição às infecções em geral	■ Pneumonia aspirativa ■ Sinusite ■ Otite média

HipoK: hipopotassemia; hipoMg: hipomagnesemia; hipoP: hipofosfatemia. Fonte: adaptada de Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional – EMTN. Waitzberg e Dias[8].

Assim, não se justifica mais o posicionamento a favor ou contra a TNP ou a TNE. Ambas são modalidades de terapia nutricional úteis, eficientes e seguras, quando bem aplicadas. A questão é saber utilizar cada método de modo a minimizar as desvantagens e maximizar as vantagens que cada um oferece para a terapia nutricional, principalmente em pacientes gravemente enfermos. TNP e TNE têm suas indicações precisas e podem ser complementares para alcançar as necessidades energéticas e proteicas[5].

Tratamento

Planejamento nutricional

A TNP deve suprir as necessidades energético-proteicas e fornecer os nutrientes essenciais em quantidades adequadas para manutenção da vida e crescimento celular e tecidual, que podem variar conforme o estado nutricional, a doença, a condição metabólica e a duração da terapia nutricional[6,11]. Durante o planejamento da terapia nutricional parenteral deve-se, portanto, calcular as necessidades energéticas e nutricionais de modo individual, de acordo com a condição clínica do paciente.

O gasto energético de pacientes adultos pode ser calculado por diversos métodos, que incluem calorimetria indireta (Figura 6), direta e água duplamente marcada. Como esses métodos são relativamente caros, consomem tempo e necessitam de mão de obra especializada, na prática clínica o gasto energético do paciente é calculado pelo emprego de fórmulas preditivas que utilizam variáveis como peso, altura, idade e sexo[14,15].

Figura 6. Equipamento de calorimetria indireta.

As maneiras geralmente utilizadas para estimar o gasto energético na prática clínica são as equações de Harris-Benedict (1919)[16], apresentadas na Tabela 1.

Com base no gasto energético total é possível estimar a necessidade energética diária do paciente, que varia de acordo com diversos fatores: idade, sexo, peso, altura, atividade física, composição corporal e tipo de doença[17].

A Associação Americana de Nutrição Enteral e Parenteral (Aspen) recomenda a oferta para doentes adultos de 20 a 35 kcal/kg/dia, distribuídas em carboidratos, proteínas e gorduras[18]. As recomendações de ingestão diária (*Dietary Reference Intake* – DRI), bem como a proporção de cada um desses macronutrientes para se atingir as necessidades energéticas do paciente, encontram-se na Tabela 2.

Os diferentes passos e cálculos para o planejamento da composição de NP, com distribuição das calorias entre carboidratos, proteínas, lipídios e fluidos, encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 1. Fórmula para cálculo do gasto energético basal estimado por meio da equação de Harris-Benedict

Equação de Harris-Benedict	
Homens	GEB = 66,5 + (13,7 + peso) + (5 × altura) – (6,8 × idade)
Mulheres	GEB = 65,5 + (9,6 + peso) + (1,8 × altura) – (4,7 × idade)
GET	GET = GEB × FA × FE × FT
Na qual: GEB = gasto energético basal (kcal/dia); peso em kg; altura em cm; idade em anos; GET = gasto energético total; FA = fator atividade, FE = fator estresse e FT = fator térmico.	
O fator atividade relaciona-se com a capacidade de locomoção do indivíduo, sendo: confinado à cama (fator = 1,2), deambulando pouco (fator = 1,25) e deambulando (fator = 1,3).	
Segundo Long (1979)[19], para pacientes com câncer e também aqueles em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico, recomenda-se aplicar um fator estresse de 1,25.	
O fator térmico relaciona-se à temperatura corporal elevada; e há para 38 °C fator 1,1; 39 °C, fator 1,2; 40 °C, fator 1,3; e para 41 °C, fator igual a 1,4.	

Tabela 2. Recomendação de oferta de macronutrientes para indivíduos adultos sem insuficiência orgânica

Proteína: 10-35% do total calórico calculado (0,8 a 1 g/kg/dia para manutenção e 1,2 a 2 g/kg/dia para pacientes catabólicos)
Carboidrato: 45-65% do total calórico calculado (máximo de 7 g/kg/dia)
Lipídio: 25-35% do total calórico calculado (máximo de 2,5 g/kg/dia no doente estável e máximo de 1 g/kg/dia no doente crítico). Para prevenir a deficiência de ácidos graxos essenciais, recomenda-se o uso entre 1 e 2% do valor calórico total (VCT) de ácido graxo ômega-6 (ácido linoleico) e 0,5% do VCT de ácido graxo ômega-3 (ácido alfalinolênico)[8]
Fonte: adaptada de ASPEN. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force[18].

Tabela 3. Passos e cálculos para distribuição das calorias entre carboidratos, proteínas e lipídios durante o planejamento da composição da NP

Paciente – sexo masculino, 70 kg de peso corpóreo Sem restrições específicas de macronutrientes e micronutrientes
Primeiro passo: calcular o valor calórico total Considerando-se a oferta de 30 kcal/kg temos: 70 kg × 30 kcal/kg = 2.100 kcal totais/dia
Segundo passo: calcular a quantidade de proteínas Considerando-se 1,2 g de proteína/kg e peso corpóreo temos: 1,2 g × 70 kg = 84 g, que correspondem a 326 kcal (1 g de proteína = 4 kcal)
Terceiro passo: após determinar a proteína, distribuir o restante dos valores entre os carboidratos e lipídios Tem-se: 2.100 kcal – 326 kcal provenientes das proteínas = 1.774 kcal Se considerarmos carboidratos como 60% teremos: 266,1 g de glicose que correspondem a 1.064,4 kcal/dia (1 g de glicose = 4 kcal) Sobram 709,6 kcal para lipídios. A emulsão lipídica a 20% tem densidade calórica de 9 kcal/mL. Assim, 2 709,6/9 = 354,8 mL de emulsão lipídica
Quarto passo: adequar as necessidades de fluidos do pacientes Um adulto geralmente necessita de 30-40 mL de fluidos/kg/dia, ou de 1-1,5 mL de fluidos/kcal gasta

O planejamento da NP se encerra com a adequação dos micronutrientes. Vitaminas, oligoelementos e eletrólitos para infusão parenteral em adultos são oferecidos com base nas recomendações das DRI, que são aceitas como ponto de referência para se encontrar a estimativa individual do paciente (Tabelas 4 a 6). A presença de micronutrientes em produtos parenterais também deve ser considerada no cálculo da oferta da NP.

Cabe ressaltar que as DRI constituem faixas de recomendação de micronutrientes formuladas a partir das necessidades da população geral saudável. Portanto, os dados fornecidos nas Tabelas 4 a 6 servem apenas como base para cálculo individualizado da quantidade de micronutrientes a ser ofertada, de acordo com a situação clínica do paciente. Pacientes com doenças específicas podem necessitar de quantidades aumentadas de determinados micronutrientes para cicatrização, recuperação tecidual e combate à produção de radicais livres. Se for necessário, realiza-se reposição adicional de micronutrientes com solução de vitaminas e de oligoelementos diluídos em soro e infundidos em veia periférica[20].

Paralelamente, não se pode ignorar o fato de que os nutrientes presentes na TNP encontram-se dissolvidos em água e que, portanto, ela também pode influenciar a hidratação do paciente. Considerando-se que algumas condições clínicas podem aumentar (p. ex., febre, queimadura, diarreia) ou diminuir (p. ex., falhas renais e cardiovasculares, e desordens respiratórias) a necessidade de água, faz parte do planejamento da TNP a atenção ao fornecimento de quantidade hídrica adequada à condição metabólica do paciente.

Tabela 4. Doses diárias de eletrólitos recomendadas para infusão parenteral, formuladas com base nas necessidades de adultos saudáveis

Eletrólito	Recomendações/dia
Sódio	1-2 mEq/kg
Potássio	1-2 mEq/kg
Cloreto	Necessário para manter equilíbrio acidobásico com acetato
Cálcio	5-7,5 mEq/kg
Magnésio	4-10 mEq/kg
Fósforo	20-40 mEq/kg

Fonte: adaptada de ASPEN.[18]

Tabela 5. Doses diárias de elementos-traço recomendadas para infusão parenteral, formuladas com base nas necessidades de adultos saudáveis

Elemento-traço	Recomendações/dia
Cromo	10 a 15 mcg
Cobre	0,3 a 0,5 mg
Flúor	Indefinido
Iodo	Indefinido
Ferro	Não adicionado rotineiramente
Manganês	60-100 mcg
Molibdênio	Não adicionado rotineiramente
Selênio	20-60 mcg
Zinco	2,5-5 mcg

Fonte: adaptado de ASPEN.[18]

Tabela 6. Doses diárias de vitaminas recomendadas para infusão parenteral, formuladas com base nas necessidades de adultos saudáveis

Vitamina	Recomendações/dia
Tiamina	3 mg
Riboflavina	3,6 mg
Niacina	40 mg
Ácido fólico	400 mcg
Ácido pantotênico	15 mg
Vitamina B6	4 mg
Vitamina B12	5 mcg
Biotina	60 mcg
Colina	Indefinido
Ácido ascórbico	100 mg
Vitamina A	1.000 mcg
Vitamina D	5 mcg
Vitamina E	10 mg
Vitamina K	1 mg

Fonte: adaptada de ASPEN. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force[18].

Fórmulas-padrão e especiais de nutrição parental

Fórmulas de NP podem ser contidas em bolsas produzidas por farmácia especializada de manipulação a partir da adição de distintos substratos, de acordo com formulação individualizada ou predeterminada conforme o sistema de NP pronta para uso (Figura 7). Esse sistema foi escolhido por diminuir o risco de infecção, oferecer os nutrientes por uma mesma via de acesso e limitar a manipulação do sistema parenteral. Atualmente, existem bolsas de NP compostas por aminoácidos, glicose e lipídio separados fisicamente por tabiques, trata-se da NP tricompartimentada (Figura 8). Os diferentes componentes da NP tricompartimentada são misturados entre si apenas no momento imediatamente anterior à infusão, o que permite estocar as bolsas com fórmulas de NP prontas por longo período sem comprometer a estabilidade dos nutrientes. No entanto, a NP tricompartimentada não possui micronutrientes, que devem ser administrados por veia periférica, diluídos em soro glicosado 5% ou em soro fisiológico 0,9%[21].

Figura 7. Nutrição parenteral HCFMUSP.

Figura 8. Nutrição parenteral tricompartimentada.

Para auxiliar na formulação da TNP, encontram-se atualmente disponíveis para a prática clínica algumas fórmulas padrão de NP, compostas, na maioria, por aminoácidos, glicose, lipídios e eletrólitos. Existem, ainda, formulações especiais para condições mórbidas que impliquem alterações metabólicas do paciente, como hepatopatias e nefropatias.

A base de formulação da solução especial disponível para insuficiência hepática (rica em aminoácidos de cadeia ramificada) emerge da teoria de que neuroaminas provenientes do metabolismo de aminoácidos aromáticos (AAA) estão associadas com a encefalopatia hepática. Nessa condição encontramos níveis plasmáticos elevados de AAA, por diminuição do metabolismo hepático, e diminuição de aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), por metabolismo periférico aumentado, o que resulta em diminuição da razão AACR/AAA e favorecimento da entrada de AAA no cérebro e da produção de seus metabólitos. No sentido de corrigir esse desequilíbrio, foi desenvolvida fórmula especial para pacientes com encefalopatia porto-sistêmica contendo maior quantidade de AACR e menor quantidade de AAA do que as fórmulas-padrão[18].

Existem diferentes formulações especiais, para pacientes com insuficiência renal, caracterizadas pela maior quantidade de aminoácidos essenciais e histidina. Uma delas destaca-se, ainda, pela adição de arginina, importante aminoácido para o ciclo da ureia, e outra por conter quantidades reduzidas de aminoácidos não essenciais. O desenho dessas formulações baseia-se no princípio de que o tratamento de pacientes com insuficiência renal crônica é beneficiado com a oferta de dietas de hipoproteicas e suplemento de aminoácidos essenciais. No entanto, por causa das diferenças metabólicas entre insuficiência renal crônica e aguda, a oferta de soluções contendo apenas aminoácidos essenciais pode não alcançar as necessidades proteicas do paciente. Assim, os benefícios do tratamento de pacientes com insuficiência renal aguda por meio de soluções de aminoácidos essenciais, em relação ao tratamento com solução de aminoácidos padrão, permanece em discussão[22].

Diferentes fórmulas de EL (Figura 9) também estão disponíveis (a 10, 20 ou 30%) como fontes de gordura em terapia nutricional parenteral. EL podem ser infundidas sozinhas ou associadas a aminoácidos e glicose (sistema 3:1), como fonte de energia não glicídica de alta densidade calórica e ácidos graxos essenciais. As diferentes EL disponíveis distinguem-se pelo tipo e pela quantidade de ácidos graxos presentes na sua composição. Suas formulações baseiam-se na disponibilidade de ácidos graxos essenciais e na propriedade que certos ácidos graxos têm de influenciar a resposta imunológica.

■ **Figura 9.** Emulsão lipídica 20% – HCFMUSP.

O elo entre ingestão de ácidos graxos poli-insaturados e imunidade pode ser atribuído à rápida influência da composição de ácidos graxos da dieta sobre o perfil lipídico de membranas de células imunológicas. A incorporação de AGPI na membrana dessas células influencia sua fluidez, sua estrutura e as funções de diferentes receptores, transportadores, enzimas e canais iônicos a ela relacionados, podendo modular indiretamente a função celular[23-26]. Além disso, AGPI participam da síntese de mediadores inflamatórios, como os eicosanoides, provenientes das vias da cicloxigenase e lipoxigenase, e as resolvinas e protectinas.

As primeiras EL disponíveis para uso rotineiro na prática clínica foram constituídas principalmente de óleo de soja. Efeitos imunossupressores e pró-inflamatórios foram experimentalmente associados a essa EL e seu uso exclusivo, particularmente em pacientes com comprometimento da resposta imunológica e inflamatória, deve ser evitado. Essas observações têm relação com a grande quantidade de AGPI ômega-6 encontrada nessa EL. Além de percursores de eicosanoides potencialmente inflamatórios, AGPI n-6 podem aumentar o estresse oxidativo por serem altamente suscetíveis à peroxidação[27].

Na tentativa de reduzir a quantidade de AGPI ômega-6 desenvolveram-se novas fórmulas de EL parenterais com adição de triglicérides de cadeia média (TCM), provenientes de óleo de coco, ou de óleo de oliva (rico em ácidos graxos monoinsaturados – MUFA – ômega-9). TCM e MUFA não participam na síntese de eicosanoides, são menos susceptíveis à peroxidação lipídica e oferecem menor impacto sobre funções imunológicas. Além disso, TCM apresentam perfil metabólico favorável, já que prescindem da carnitina para atravessar a membrana mitocondrial[27].

A suplementação da nutrição parenteral com ácidos graxos ômega-3 em maior quantidade foi possibilitada pelo desenvolvimento de EL de óleo de peixe. Sua oferta geralmente se dá em associação com EL à base de óleo de soja ou EL à base de mistura de óleo de soja e TCM na proporção de 20% de EL de óleo de peixe[27].

Finalmente, tornaram-se disponíveis EL que logram diminuir AG ômega-6 diluindo óleo de soja, pela adição de TCM e/ou óleo de oliva, e que já contém em sua formulação óleo de peixe. Estudos clínicos comprovaram a segurança dessas EL, bem como sua eficiência como fonte de ácidos graxos essenciais e na promoção do aumento de metabólitos de ácidos graxos ômega-3[27].

A disponibilidade de diferentes fórmulas de EL viabiliza o planejamento nutricional baseado em seus aspectos nutricionais e energéticos, bem como em suas características bioquímicas, metabólicas e imunomoduladoras[27]. Portanto, a compreensão das propriedades biológicas dos ácidos graxos que compõem as diferentes EL é obrigatória. Quando possível, EL contendo ácidos graxos com propriedades que não favorecem respostas celulares impróprias, mas contribuem para um resultado favorável no paciente deve ser selecionada. Como as composições de ácidos graxos das diferentes EL disponíveis ainda não conseguem atender às necessidades clínicas individuais específicas do paciente, o perfil metabólico deste deve nortear sua prescrição.

Vias de acesso parenteral

A NP pode ser ministrada por via central e periférica. Diferentes fatores são essenciais para escolha da via de acesso da NP ideal para o paciente e encontram-se descritos no Quadro 3.

Acesso venoso periférico

A NP por via periférica é infundida por veias com baixo fluxo sanguíneo, como as veias dos membros superiores. Assim, as soluções devem ser de baixa osmolaridade (até 900 mOsm/L) e, portanto, acabam por fornecer menor aporte proteico-calórico em relação às soluções infundidas por acesso venoso central.

■ **Quadro 3.** Principais fatores que auxiliam na seleção da via de acesso da TNP

	Via periférica	**Via central**
Necessidades nutricionais	Fornece menor aporte proteico-calórico por limitar a infusão de soluções de alta osmolaridade (até 900 mOsm/L)	Fornece maior aporte proteico-calórico por permitir a infusão de soluções de alta osmolaridade
Duração da oferta da NP	Curtos períodos (até 7 dias)	Longos períodos
Condição vascular do paciente	Viabilidade de veias periféricas nas mãos e braços	Viabilidade das veias subclávia, jugular interna ou, raramente, femoral
Peso do paciente	Possibilita infusão em pacientes com menos de 45 kg	Para pacientes com peso acima de 45 kg

Fonte: adaptada de Szeszycki e Benjamin[28].

A NP periférica pode ser utilizada como via exclusiva de nutrição em pacientes com menos de 45 kg de peso corpóreo ou, nos demais, por período de até 14 dias[5], pois, se mantida por mais tempo, poderia aumentar o risco de desnutrição. Sendo assim, ela é indicada para pacientes que não suportam ou não têm condições de receber toda a oferta calórica necessária pela via oral ou enteral e para pacientes em risco de desnutrição que necessitem de jejum digestivo por poucos dias consecutivos, como ocorre, por exemplo, com pacientes submetidos a bateria de exames pré-operatório[20] ou pós-operatório recente com impossibilidade do uso do TGI por poucos dias.

O desenvolvimento de flebite pode ser observado durante a infusão de nutrição parenteral por veia periférica. Alguns fatores descritos no Quadro 4 podem contribuir para o desenvolvimento desta complicação e devem ser evitados.

Acesso venoso central

Opta-se pela via central quando é necessário administrar todos os nutrientes por via parenteral, em soluções de grande volume e por tempo prolongado. NP de acesso central compreende infusão de NP em veia de alto fluxo sanguíneo, por meio do acesso às veias jugulares e subclávias internas para atingir veia cava superior e átrio direito.

As soluções infundidas pelo acesso venoso central (Figura 10) podem ser de alta osmolaridade (acima de 900 mOsm/L) e o tempo de infusão costuma ser maior que sete dias, chegando a ter muito longa duração, dependendo do tipo e da técnica de inserção do cateter venoso utilizado. A via de acesso central pode ser indicada para pacientes com transplante de medula óssea, quimioterapia, hemodiálise, transfusão sanguínea, entre outros[29].

O primeiro ponto a ser observado para acesso venoso central é a seleção do cateter. Cateteres de acesso venoso central não são apenas vias de passagem passivas, eles podem estimular respostas do paciente e de microrganismos endógenos, influenciando o desenvolvimento de flebite, inflamação e infecção (Figura 11).

Os dispositivos para o acesso venoso da nutrição parenteral (NP) têm sido modificados com os avanços da bioengenharia. Atualmente, existem novos materiais para produção de cateteres intravenosos, formatos específicos para uso em diferentes vias de acesso e a presença de acessórios que visam a prevenir infecções relacionadas à utilização do cateter, todos contribuintes importantes para o sucesso da TNP.

Quadro 4. Fatores que contribuem para o desenvolvimento de flebite
Alta osmolaridade da solução endovenosa
pH elevado
Infusão por longo período utilizando o mesmo local de administração
Velocidade de infusão elevada
Material e tipo de cateter
Condição da veia
Fonte: adaptado de Parenteral nutrition for adolescent and adult patients[30].

Figura 10. *Kit* de punção venosa central.

Figura 11. Infecção do sítio do cateter.

Atualmente, a punção percutânea é possível pela disponibilidade de cateter central de inserção periférica (PICC, do inglês *peripherally inserted central catheter*). O PICC (Figura 12) constitui cateter de fino calibre inserido, geralmente, nas veias periféricas do braço (basílica e cefálica) que têm a sua extremidade distal posicionada em uma veia central (subclávia). Com o PICC, em geral, a NP é ofertada por curto período[31].

Existe ainda a opção de utilizar a inserção de cateter semi-implantável ou totalmente implantável, comumente empregados para a prática da terapia nutricional parenteral por longo período de tempo.

A inserção do cateter semi-implantável (Figura 13), realizada por técnica cirúrgica, permite o acesso direto à veia central através de um túnel subcutâneo[5,29,32]. O cateter totalmente implantável, ou *port-o-cath* (Figura 14), é implantado de forma inteiramente oculta, debaixo da pele do paciente, e conta com um reservatório no tecido subcutâneo, o qual é acessado por meio de punção com agulha de Huber transcutânea. São poucas as indicações do *porth-o-cath* para nutrição parenteral, em razão do risco de obstrução, embora com menor risco de infecção por ser totalmente implantável.

■ **Figura 12.** Cateter central de inserção periférica (PICC). A: Cateter. B: Ultrassonografia vascular para localização e punção venosa. C: Instalação do cateter. D: Acompanhamento do PICC pela mensuração da circunferência do braço. E: Controle radiológico para localização do cateter.
Fonte: cortesia do enfermeiro-sênior Alexandre Carva.

Os materiais usados para a confecção de cateteres de acesso ao sistema venoso central e as características dos diferentes tipos de cateteres disponíveis, bem como as vantagens e as desvantagens de cada um, encontram-se descritos nos Quadros 5 e 6, respectivamente.

Após seleção do cateter venoso central, deve-se escolher o local de sua instalação para acesso de nutrição parenteral. Alguns fatores são importantes para orientar a seleção do local de instalação do cateter e estão descritos no Quadro 7.

Infecções e complicações mecânicas podem ocorrer após a instalação do cateter venoso central (CVC)[33]. Cateteres instalados em veia jugular interna (Figura 15) são associados com maior taxa de formação local de hematoma, lesão arterial e infecção associada a cateter venoso do que a veia subclávia. Cateteres instalados em veia sub-

Figura 13. Cateter de Hickman (cateter semi-implantável).
Fonte: cortesia do Dr. Nelson Wolosker, Departamento de Cirurgia Vascular do HCFMUSP.

Figura 14. *Port-o-cath* (cateter totalmente implantável).
Fonte: cortesia do Dr. Nelson Wolosker, Departamento de Cirurgia Vascular do HCFMUSP.

Quadro 5. Tipos e principais características dos materiais utilizados para a confecção de cateteres venosos centrais

Material	Características
Poliuretano	Material relativamente duro que possibilita maior facilidade de instalação Causa menos trombose e inflamação do que os outros materiais
Polietileno	Produzido com polímeros de alta e baixa densidade O cateter produzido com polímero de baixa densidade causa inflamação crônica na veia
Clorido de polivinil (PVC)	O PVC na forma nativa é rígido, quebradiço e impróprio para uso na produção de cateteres venosos A adição de plastificador promove a flexibilidade do cateter de PVC, conferindo maior adequação para uso clínico O plastificador causa ativação plaquetária e absorção superficial de fibrinogênio, aumentando a incidência de trombose
Politetrafluoretileno (PTFE)	O uso crônico de PTFE causa resposta inflamatória que normalmente evolui para fibrose crônica É normalmente utilizado em cateteres venosos periféricos e introdutores de cateter venoso central Os cateteres de PTFE e poliuretano causam menor incidência de complicações infecciosas do que cateteres feitos de PVC e polietileno
Elastômero de silicone (Silastic)	Material provoca menos trombose, inflamação e aderência bacteriana do que outros materiais É o material mais utilizado em cateteres venosos centrais de longa permanência Maior dificuldade na inserção dos cateteres produzidos com este material

Fonte: adaptada de Kimsey[34].

Quadro 6. Principais características dos diferentes tipos de cateteres venosos centrais

Tipo	Característica
Cateter venoso central parcialmente implantável • Broviac • Hickman • Groshong	Diminui índice de infecção com tunelização de cateter e manguito de Dacron Diâmetro estreito limitando a infusão Diâmetro mais largo do que o cateter Broviac Maior refluxo sanguíneo, necessitando ser lavado com heparina Válvula *three-way* diminui o risco de embolia aérea e refluxo Maior taxa de mau funcionamento
Cateter central percutâneo	Lúmen de uma, duas ou três vias Aumenta o risco de infecções
Cateter central de inserção periférica	Fácil instalação e substituição Uso limitado – NP domiciliar ou antibióticos
Cateter venoso central totalmente implantável	Componentes implantados no tecido subcutâneo, com diminuição do risco de infecções e fácil manutenção Necessita de ambiente cirúrgico para instalação Necessita de profissional treinado para instalação

Fonte: adaptada de Kimsey[34].

Quadro 7. Fatores que dificultam a seleção do local de instalação do cateter venoso central

Comorbidades	Lesões cutâneas ou queimaduras Coagulopatias Obesidade mórbida Instabilidade hemodinâmica Falência respiratória Falência renal
Anatômicas	Cirurgia prévia ou cicatriz Deformidades do esqueleto Deformidade na anatomia vascular Oclusão venosa

Fonte: adaptada de Kimsey[34].

clávia (Figura 16), por sua vez, estão associados à maior risco de pneumotórax e hemotórax durante sua inserção, em relação à veia jugular.

Em casos excepcionais, a veia femoral profunda (Figura 5) pode ser acessada para posicionar o cateter venoso central na veia cava inferior. No entanto, cateteres inseridos pela veia femoral estão associados com maior risco de trombose venosa e sepse relacionada ao cateter e não são recomendados para NP[35].

Os diferentes riscos que cada via de acesso ao sistema venoso central oferece encontram-se resumidos no Quadro 8 (Figuras 17 e 18).

Certamente os cuidados com assepsia e manuseio adequados dos equipamentos durante a inserção do cateter e a infusão da NP também contribuem para redução da incidência de infecção relacionada ao cateter e integram a eficácia e a segurança de bons resultados da NP, tanto para o paciente quanto para a instituição.

Durante a instalação do cateter, o uso conjunto de barreiras físicas como máscaras, avental e luvas estéreis e de clorexidina como antisséptico na pele reduz a incidência de infecção relacionada ao cateter[36,37]. O uso profilático de antibióticos no local de inserção do cateter predispõe ao desenvolvimento de microflora resistente e deve ser evitado. Quando se instala um quadro de infecção relacionada ao cateter, recomenda-se a remoção do cateter e o uso de antibióticos apropriados. O Quadro 9 apresenta uma lista de cuidados que podem ser de grande valia para a prevenção de infecções relacionadas ao cateter em pacientes sob nutrição parenteral.

Com o uso cada vez mais prolongado do cateter central para TNP, principalmente em TNPD, tem-se optado pelo uso de cateteres de longa permanecia (Hickamn, *Port-o-cath*, PICC, Broviac).

Com o objetivo de prevenção e/ou tratamento da infecção desses cateteres centrais, que são de difícil manuseio tanto no implante como na retirada, tem-se optado em alguns casos pelo uso da *lock* terapia, que é a infusão de uma solução de antibiótico e álcool a 74% no cateter. O volume e o tipo de antibiótico a ser infundido vai ser guiado pelas culturas e tipo de cateter utilizado, pelo período necessário de tratamento para o respectivo microrganismo.

Infusão da nutrição parental

Segundo a Portaria n. 272, de 8 de abril de 1998[1], da ANVISA, a administração da NP deve ser realizada pelo enfermeiro. Os equipamentos manipulados devem estar instalados de forma que, periodicamente, possam ser facilmente limpos. Além disso, devem ser validados e periodicamente verificados e calibrados, conforme procedimentos e especificações escritas, e devidamente registrados[38].

Assim, para o acesso intravenoso são necessários os dispositivos:

- Bomba de infusão: dispositivo eletromecânico capaz de gerar, monitorar e controlar o fluxo de um dado fluido a pressões superiores à do sangue no local da infusão.
- Equipo de infusão: transporta o líquido do recipiente para o cateter.
- Reservatório: bolsa contendo a dieta a ser administrada ao paciente.

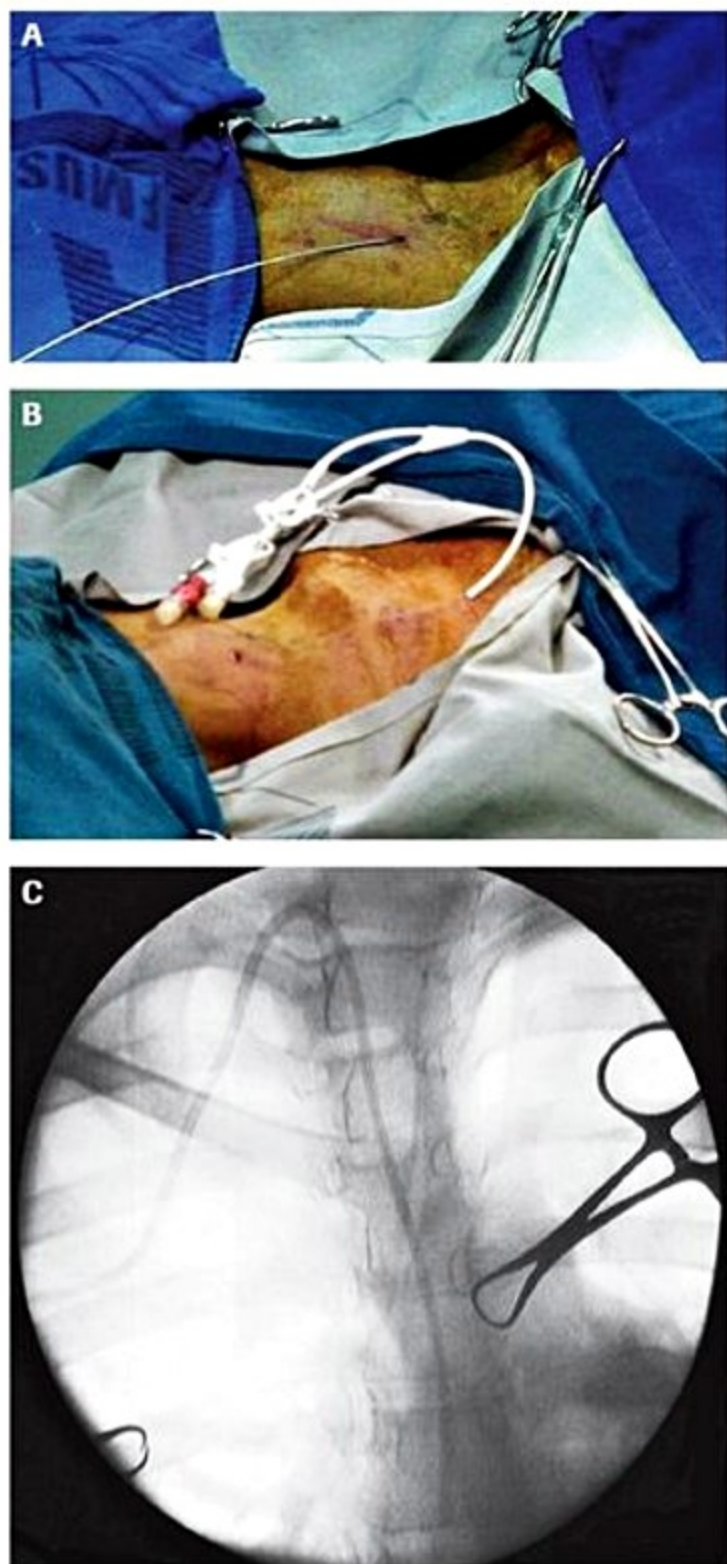



Figura 15. Instalação do cateter de Hickman. A: Punção e passagem do fio-guia pela veia jugular interna direita. B: Cateter de Hickman instalado por tunelização do tecido celular subcutâneo com exteriorização por contra-abertura na região infraclavicular direita. C: Controle radiológico da localização da ponta do cateter.

Figura 16. Complicações da punção venosa central.

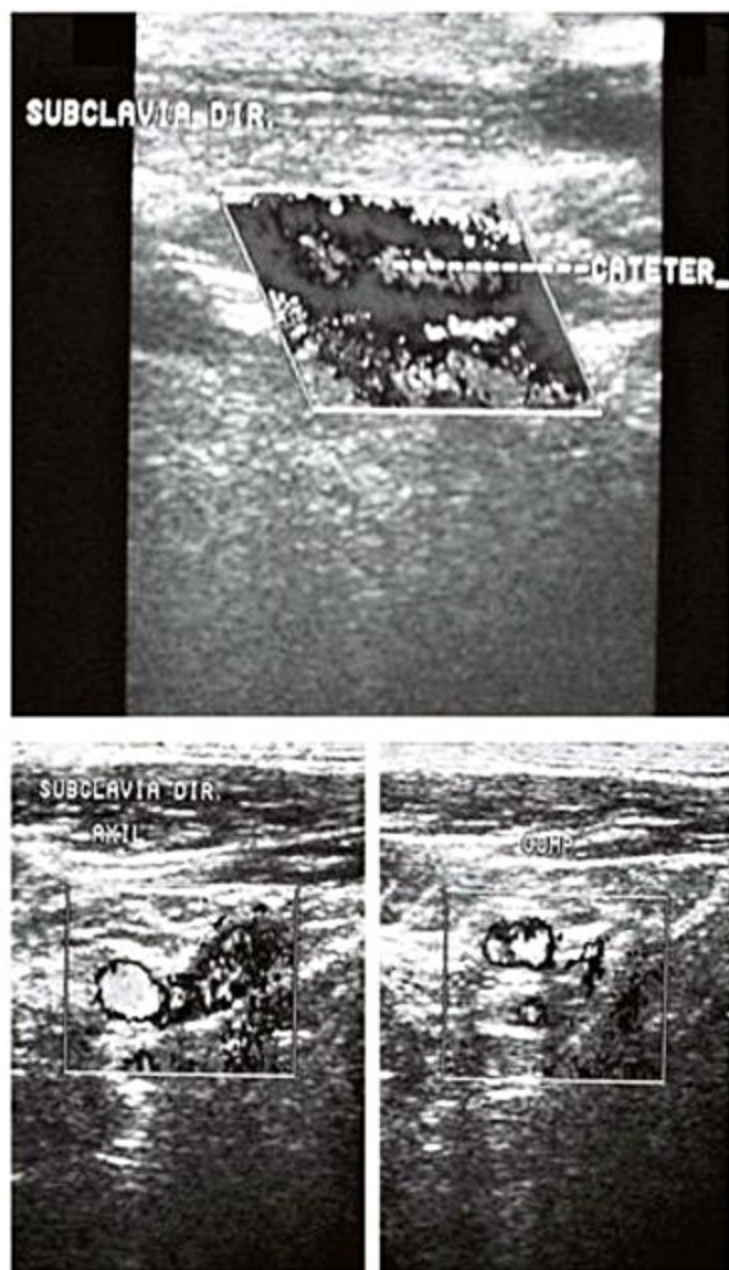
Quadro 8. Riscos específicos das principais vias de acesso do sistema venoso central

Veia jugular interna	Maior infecção (*versus* subclávia) Trombose venosa
Veia subclávia	Pneumotórax Hemotórax
Veia femoral	Punção arterial Hematoma de punção local Maior infecção (*versus* subclávia)

Fonte: adaptada de Szeszycki e Benjamin[38].

Figura 17. Flebografia com trombose da veia subcutânea esquerda.

- Cateter: dispositivo de material flexível, de fácil inserção e resistente a torções e quebras, para passar pelo sistema vascular com mínima irritação mecânica.
- Manguito (*cuff*): elaborado com material antimicrobiano, envolve o cateter e é posicionado no tecido subcutâneo para prevenir seu deslocamento.
- Válvula: posicionada no cateter para prevenir o refluxo do sangue e a entrada de ar durante a manipulação ou desconexão acidental.
- Filtros: utilizados para reduzir as chances de partículas exógenas adentrarem na circulação sanguínea.
- Acessórios: *hub* – usado para conectar o cateter; travas – para evitar desconexões; e agulhas especiais – para realizar a punção de cateter totalmente implantável.

Além dos cuidados necessários para a manutenção dos equipamentos de infusão parenteral, é importante destacar que durante sua infusão ou armazenamento, as dietas de NP devem permanecer protegidas de altas tempe-

■ **Figura 18.** Averiguação da permeabilidade dos grandes vasos após passagem do cateter central pela ultrassonografia doppler com trombose na veia subclávia direita.

■ **Quadro 9.** Cuidados básicos para a prevenção de infecções relacionadas ao cateter venoso
Durante a instalação do cateter
Inserção e manutenção do cateter venoso por profissionais qualificados ou equipes especializadas em acesso venoso
Uso máximo de barreiras como máscaras, aventais e luvas estéreis
Usar clorexidina como antisséptico da pele
Durante a infusão de NP
Praticar a higiene das mãos e técnicas de assepsia durante a manutenção do cateter
Usar acesso venoso exclusivamente para terapia nutricional parenteral
Profilaxia com antibióticos não é recomendada para uso rotineiro, devido à possível resistência microbiana e infecção com fungos
Uso profilático e rotineiro de heparina para prevenir trombose do sistema venoso central
Fonte: adaptada de Szeszycki e Benjamin[28].

raturas e de exposição à luz, e devem ser acondicionadas em embalagens cujo material não permita intensa penetração de oxigênio, como bolsas de polipropileno/poliamida, o que poderia influenciar a peroxidação lipídica[27].

Como infundir

A NP nunca deve ser administrada de emergência. Antes de receber a NP, o paciente precisa estar hemodinamicamente estável com boa perfusão e bem oxigenado, com pH dentro dos limites de normalidade[6].

A infusão da NP é de responsabilidade da equipe de enfermagem, que deve ser treinada, permanecer sempre atenta às recomendações médicas e seguir protocolos de boas práticas de higiene para garantir a infusão correta e segura. A Tabela 7 apresenta um guia básico para iniciar e descontinuar a infusão de NP.

Ao introduzir e finalizar a NP, ou seja, no primeiro e no último dia, deve-se infundir a metade do volume prescrito para que haja adaptação metabólica, enzimática e hormonal, evitando ocorrência de alterações como hiperglicemia e hipoglicemia, distúrbios hidreletrolíticos, entre outros[39].

Monitoramento

De acordo com recomendações da Portaria ANVISA n. 272, de 8 de abril de 1998[1], que regulamenta os requisitos mínimos para o uso da nutrição parenteral (NP), todos os pacientes sob TNP devem ser controlados quanto a eficácia do tratamento, efeitos adversos e modificações clínicas que possam influenciar na qualidade da dieta. Por isso, realizam-se testes laboratoriais que fornecerão dados objetivos e de grande importância para a identificação de alterações nutricionais (veja relação dos exames na Tabela 8)[16,40].

■ **Tabela 7.** Guia para iniciar e descontinuar a infusão de NP
Procedimentos
1. Primeiro dia – recomenda-se não exceder a infusão de 1 L de solução quando NP central e 2 L de solução de NP periférica para evitar complicações metabólicas, eletrolíticas ou de fluidos
2. NP com 25% de glicose – iniciar a infusão a 40 mL/h/dia e aumentar 20-40 mL/h/dia até atingir as necessidades energéticas/nutricionais diárias do paciente
3. NP central com infusão de glicose hipertônica – interrupção repentina, pode ocorrer hipoglicemia de rebote pela alta concentração de insulina. Não interromper infusão de NP para infusão de outros fluidos ou medicamentos
4. Se for necessário realizar intervenção cirúrgica durante o uso de NP, a velocidade de infusão deve ser reduzida à metade por uma hora e então interrompida, ou substituir a infusão de NP por solução de glicose 10% imediatamente antes, durante e por pouco tempo após a cirurgia
5. A interrupção final da infusão de NP deve ser realizada pela redução gradual da velocidade de infusão (reduzir a infusão pela metade por 1 hora antes de parar), ou substituir a administração de NP por soro glicosado 10% na última hora
6. O serviço de enfermagem deve relatar diariamente as intercorrências relativas à administração de NP no prontuário médico do paciente
Fonte: Parenteral nutrition for adolescent and adult patients[39].

Tabela 8. Testes laboratoriais para a identificação de alterações metabólicas em pacientes na unidade de terapia intensiva recebendo terapia nutricional parenteral

Exame	Controle
Sódio, potássio e cloro	A critério do médico
Cálcio iônico, fósforo e magnésio	Diário ou a critério do médico
Glicose	Diário ou a critério do médico
Osmolaridade plasmática	Diário
Ureia e creatinina plasmáticas	2 x/semana
Proteína total e frações	1 x/semana
Bilirrubina total e frações	Semanal
Provas de função hepática ALT, AST, GGT, fosfatase alcalina, plasmáticas	Semanal ou quando necessário
Hemoglobina, hematócrito	Diário
pH e gasimetria	Diário
Triglicérides plasmáticos	Semanal
Glicose urinária	4 a 6 x/dia
Densidade ou osmolaridade urinária	2 a 4 x/dia
Balanço hídrico	A cada 6 horas
Glicemia capilar	A cada 6 horas ou a critério médico

Fonte: adaptada de Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional – EMTN, Waitzberg e Dias[8].

Porém, além dos exames laboratoriais, é preciso observar o grau de hidratação do paciente, sinais clínicos de distúrbios hidreletrolíticos, ocorrência de edema, alterações do nível de consciência, curva térmica, número de evacuações e propedêutica abdominal. Sempre que possível, solicitar controle de diurese e cálculo do balanço hídrico. Também devem ser avaliados: ingressos de nutrientes, tratamentos farmacológicos concomitantes, sinais de intolerância à NP, alterações antropométricas, hematológicas e hemodinâmicas, assim como modificações em órgãos e sistemas cujas funções devem ser verificadas periodicamente[8].

Portanto, ao iniciar a NP em pacientes metabolicamente estáveis, devem ser realizados testes laboratoriais. Na Tabela 9, seguem os exames e a frequência com que devem ser solicitados para pacientes em NP em fase estável[8].

Quanto aos pacientes em NP em fase instável, em unidade de terapia intensiva (UTI), o controle deve ser mais rigoroso conforme pode ser observado na Tabela 9.

Em algumas ocasiões, pode haver complicações metabólicas relacionadas com a infusão da dieta, como síndrome da realimentação, hiperglicemia e hipertrigliceridemia.

Pacientes em jejum parcial prolongado, cujo organismo tenha se adaptado a ácidos graxos livres e corpos cetônicos como fontes de energia, têm maior risco de desenvolverem a síndrome de realimentação. A rápida reintrodução de grandes quantidades de carboidrato pode resultar em anormalidades metabólicas, p. ex., hipofosfatemia (considerado um marcador da síndrome de realimentação), hipocalemia e hipomagnesemia. Hipofosfatemia causa disfunções hematológicas, neuromusculares e respiratórias, em casos graves. Outra sequela comum nessa síndrome é a retenção de fluidos pelo efeito antidiurético de concentrações aumentadas de insulina. Alternativamente, a administração de glicose pode levar a hiperglicemia e resultar em desidratação.

Tabela 9. Testes laboratoriais para a identificação de alterações metabólicas em pacientes estáveis recebendo TNP

Exames	Controle/observação	
Sódio, potássio e cloro	Semanal	Na primeira semana após a introdução de NP, devem ser controlados 3 x/semana
Cálcio iônico, fósforo e magnésio	Semanal	Na primeira semana após a introdução de NP, devem ser controlados 2 x/semana
Glicose	Semanal	Na primeira semana após a introdução de NP, deve ser controlada diariamente
Ureia plasmática, creatinina, proteína total e frações	Semanal	
Provas de função hepática: TGP (transaminase glutâmico-pirúvica), TGO (transaminase 2 x/semana glutâmico-oxalacética), GGT (gamaglutamil transferase), fosfatase alcalina, plasmáticas	Semanal	Na primeira semana após a introdução de NP, devem ser controladas 2 x/semana
Hemoglobina, hematócrito	Semanal	
Proteína total e frações	Semanal	
Triglicérides plasmáticos	Semanal	Com o uso de mistura 3 em 1 ou com infusão diária de emulsão lipídica
Glicose urinária	2 x/dia	Na primeira semana após a introdução de NP, deve ser controlada 4 a 6 x/dia
Densidade ou osmolaridade urinária	Diário	Na primeira semana após a introdução de NP, deve ser controlada 2 a 4 x/dia
Balanço hídrico	12 em 12 horas	
Glicemia capilar	Diário	

Fonte: adaptada de Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional – EMTN, Waitzberg e Dias[8].

O monitoramento frequente de fosfato, magnésio, potássio e glicose plasmática, é essencial quando a NP é iniciada. Pacientes com diabete preexistente ou estresse fisiológico significativo também podem desenvolver hiperglicemia após início da NP. A hiperglicemia está associada à redução de funções imunes e aumento de complicações infecciosas, portanto, são recomendáveis o monitoramento e o controle da glicose sanguínea durante a NP[8].

Hipertrigliceridemia pode ocorrer em pacientes recebendo EL parenteral e, se não detectada e tratada, pode levar ao desenvolvimento de pancreatite e alteração de função pulmonar. Essas complicações podem ser evitadas pelo monitoramento frequente dos níveis de triglicérides séricos durante a infusão de NP contendo gordura.

Além do monitoramento das complicações metabólicas relacionadas com a NP, o risco de desenvolvimento de infecções decorrente do cateter deve ser monitorado. O controle de sintomas comuns à infecção, como alterações locais, leucocitose, febre e hiperglicemia, podem auxiliar a reconhecer precocemente um episódio de infecções ligadas ao CVC[5]. O Quadro 10 resume as principais complicações observadas na TNP, com ênfase em etiologia, sintomas, tratamento e prevenção.

Novos nutrientes em terapia nutricional parenteral

Imunofármacos na nutrição parenteral

Controlar a intensidade da resposta inflamatória no doente crítico e cirúrgico pode auxiliar na recuperação do enfermo. Com este objetivo, novos substratos nutricionais como os AGPI ω-3, e os aminoácidos arginina e glutamina foram introduzidos nas fórmulas para NP em maior quantidade. Estes nutrientes possuem a propriedade de modular favoravelmente o sistema imunológico e inflamatório em diversas condições clínicas[41].

AGPI ω-3 (em particular, o ácido eicosapentaenoico, EPA, e o docosa-hexaenoico, DHA) são incorporados na membrana celular, influenciam sua fluidez, sua estrutura e a função de diferentes receptores, transportadores, enzimas e canais iônicos[23,42].

Uma vez incorporado em membranas celulares leucocitárias e perante determinado estímulo antigênico, EPA vai participar diretamente da resposta imunológica, ao competir pelas mesmas vias enzimáticas (lipoxigenase e da ciclooxigenase) que o ácido araquidônico (AA) da família ω-6 para a síntese de eicosanoides[43]. Particularmente, os eicosanoides originados de EPA, como prostaglandina (PG) E3, leucotrieno (LT) B5 e o tromboxano (TX) 3, têm potencial inflamatório e imunossupressor significativamente menor do que aqueles sintetizados a partir de AA, que incluem PGE2, LTB4, TX2 e fator de agregação plaquetária (PAF)[43]. A capacidade dos AGPI ω-3 em competir com AGPI ω-6 na produção de eicosanoides constitui sua propriedade anti-inflamatória mais estudada.

Os AGPI ω-3 também atuam como substrato para a síntese de outros mediadores inflamatórios, as resolvinas da série E, por EPA, e da série D, por DHA. Esses mediadores lipídicos são liberados durante a comunicação célula-célula na fase de resolução inflamatória, via biossíntese transcelular, e participam do controle endógeno da inflamação[43]. Entre suas funções, destacam-se a inibição da ativação e migração de polimorfonucleares e da liberação de citocinas, como interleucina (IL)-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), no exsudato inflamatório, permitindo que os tecidos inflamados retornem à homeostase[43].

AGPI ω-3 inibem ainda a produção de citocinas pró-inflamatórias e parecem modular positivamente a produção da citocina anti-inflamatória IL-10[43] por mecanismos que envolvem a modulação da atividade de fatores de transcrição gênica e modulação da estrutura de *rafts* lipídicos, microdomínios de membrana relacionados ao início e propagação de eventos de sinalização celular[43]. Graças às propriedades potencialmente anti-inflamatórias acima descritas, hoje reconhece-se que AGPI ω-3, especialmente EPA e DHA, podem auxiliar a prevenir o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas ou atenuar processos inflamatórios agudos, contribuindo para seu tratamento[43].

EL contendo óleo de peixe, como fonte de EPA e DHA, são recomendadas para pacientes criticamente doentes, por permitem uma melhor modulação da resposta imunológica e, provavelmente, diminuição do tempo de internação na UTI. Uma revisão sistemática recente também sugeriu que EL contendo óleo de peixe poderiam reduzir a mortalidade e a duração de ventilação mecânica em pacientes criticamente doentes, mas esta incluiu apenas seis estudos randomizados controlados[44]. Assim, a escassez de dados clínicos impede a recomendação do uso rotineiro de nutrição parenteral com EL contendo óleo de peixe.

Ensaios clínicos com EL contendo óleo de peixe como fonte de ácidos graxos ômega-3 foram incluídos em recente metanálise que mostrou ser seguro e eficaz infundi-las para diminuir taxas de infecções pós-operatórias e tempo de permanência nos hospitais e UTI de pacientes submetidos a cirurgias abdominais extensas, em comparação à EL convencional de óleo de soja[45]. Outra metanálise, envolvendo estudos europeus e asiáticos, também encontrou menores taxas de infecções e de tempo de internação em pacientes cirúrgicos sob terapia nutricional parenteral (TNP) suplementada com EL de óleo de peixe, em comparação à EL convencional de óleo de soja[46].

A glutamina é um aminoácido que desempenha papel fundamental em diversas etapas do metabolismo humano, como no transporte de nitrogênio e na síntese proteica, além de servir de fonte energética para células de rápida proliferação, como enterócitos e células imunológicas[47,48].

No organismo saudável, a glutamina é considerada aminoácido não essencial, pois é sintetizada em quantidade suficiente para manter o equilíbrio metabólico. Porém, na condição de trauma, cirurgia de grande porte ou sepse, a síntese endógena da glutamina pode ser insuficiente para suprir as necessidades orgânicas. Essa insuficiência de glutamina reduz a capacidade imunológica de pacientes críticos, resultando no aumento do índice de in-

Quadro 10. Principais complicações relacionadas à nutrição parenteral e seu manuseio

Complicações relacionadas à nutrição parenteral (NP)				
Complicações	**Possível etiologia**	**Sintomas**	**Tratamento**	**Prevenção**
Mecânicas				
Pneumotórax	Colocação do cateter por profissional inexperiente	Taquicardia, dispneia, tosse persistente, diaforese	Pneumotórax pequeno pode resolver-se espontaneamente Pneumotórax maior pode exigir a colocação de um dreno de tórax	Colocação do cateter por profissional experiente
Embolia gasosa	A aspiração do ar para o sistema venoso central por abertura inadequada do sistema de infusão geralmente na conexão entre o CVC e a bolsa de NP	Cianose, taquipneia, hipotensão, sopro cardíaco	Imediatamente colocar o paciente do lado esquerdo e abaixar a cabeceira da cama; isso pode manter o ar dentro do ápice ventricular direito até ser reabsorvido	Colocação e manutenção do CVC e cuidado extremo de todo o sistema de infusão por profissionais treinados
Trombose venosa	Trauma mecânico à veia, hipotensão, solução de alta osmolalidade, hipercoagulopatia, sepse	Edema ou dor no pescoço, em um ou ambos os braços ou ombros	Terapia de anticoagulação com uroquinase ou estreptoquinase; remover CVC	Utilizar cateter de silicone; adição de heparina à NP; terapia de warfarina de baixa dose
Infecciosas				
Flebite	Administração periférica de solução hipertônica (osmolaridade ≥ 900 mOsm/kg); infiltração do acesso venoso	Vermelhidão, inchaço, dores em locais periféricos	Alteração do local do acesso periférico, se apropriado começar a NP	Minimizar a osmolaridade da solução periférica utilizando lipídios como fonte primária de calorias; reduzir a adição de eletrólitos e outros aditivos de NP, se possível
Sepse relacionada ao cateter	Técnica inapropriada na colocação do CVC; pouco cuidado com o CVC; solução contaminada	Febre sem motivo aparente, calafrios; vermelhidão e inchaço ao redor do local de inserção do cateter	Remover o cateter e recolocá-lo em outro lugar	Desenvolvimento de protocolos estritos para colocação e cuidados com o cateter
Metabólicas				
Hiperglicemia	Rápida infusão de solução concentrada de glicose, sepse, pancreatite, estresse pós-operatório, deficiência de cromo, uso de esteroides, idade avançada	Glicemia > 200 mg/dL; acidose metabólica; poliúria, polidipsia	Usar insulina; reduzir a concentração de glicose na NP	Iniciar e avançar lentamente a infusão de NP
Hipertrigliceridemia	Oferta de lipídios excede a capacidade da corrente sanguínea (> 4 mg/kg por minuto); sepse, falência multissistêmica de órgãos, hiperlipidemia grave	Nível sérico de triglicerídeos 300 a 350 mg/dL 6 h após o início de lipídios; níveis elevados em pacientes previamente estáveis (p. ex., sepse)	Declínio do volume de lipídios administrados; tempo de duração da infusão; infusão simultânea de glicose	Avaliar histórico preexistente de hiperlipidemia antes do início da NP; evitar administração de lipídios > 2,5 g/kg por dia ou > 60% do total calórico
Síndrome de realimentação	Administração excessiva de carboidratos e/ou proteínas em pacientes gravemente desnutridos	Excesso de carboidratos: retenção de CO_2, tamponamento cardíaco, disfunção hepática; excesso proteico: nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) elevado, excreção de nitrogênio excessiva, razão BUN/creatina elevada	Redução da oferta exagerada de carboidrato/proteína	Evitar administração excessiva de carboidrato/proteína

Fonte: adaptado de Skipper[49].

fecções, tempo de hospitalização e mortalidade. Por isso, nessas situações, a glutamina é considerada condicionalmente essencial e sua suplementação torna-se necessária[50].

A suplementação de glutamina pode ser feita por via parenteral na dose de 0,3 a 0,5 g/kg de peso corpóreo, porém, essa dose pode variar de acordo com a condição e a necessidade individual do paciente. Por causa da baixa solubilidade em água da glutamina, seu uso parenteral se dá geralmente na forma de dipeptídeo, na qual a glutamina é associada com outro aminoácido, como a alanina ou a glicina.

A suplementação de NP com glutamina em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) diminuiu a incidência de complicações, a razão de infecção por paciente e a incidência de pneumonia[47]. Adiciona-se que a NP suplementada com glutamina foi melhor metabolizada, teve menor incidência de hiperglicemia e menor necessidade do uso de insulina, em relação a NP com prolina. Não foi encontrada diferença na mortalidade[47]. NP enriquecida com glutamina parenteral pode contribuir para a redução da mortalidade de paciente críticos e cirúrgicos, diminuindo o risco de infecção e o tempo de internação hospitalar[50]. No entanto, o efeito protetor da glutamina parenteral sobre as taxas de mortalidade foi posto em discussão em metanálise recente que concluiu que os dados disponíveis na literatura ainda são insuficientes para que esta observação seja confirmada[51].

De acordo com as diretrizes canedenses de 2013, quando a NP é prescrita para pacientes críticos a suplementação com glutamina deve ser considerada. Entretanto, os autores recomendam fortemente que a glutamina não deve ser utilizada para pacientes com choque ou em falência de múltiplos órgãos. Não existem evidências para recomendação de rotina de glutamina endovenosa para pacientes críticos em uso de nutrição enteral.

Arginina, tal como a glutamina, é um aminoácido condicionalmente essencial, pois em condições saudáveis o organismo humano é capaz de sintetizá-lo nos rins a partir da citrulina (um outro aminoácido), que, por sua vez, é proveniente do metabolismo da glutamina no intestino.

A utilização da arginina pode ocorrer por diferentes vias. A arginina pode ser usada na produção de proteína corpórea ou servir de substrato para a síntese de ureia e, indiretamente, também desempenhar papel importante no crescimento e na diferenciação celular por meio da síntese de ornitina. Em uma terceira via, a arginina é convertida em óxido nítrico (NO), que, além de ser um importante neurotransmissor, possui ação citotóxica, auxiliando na destruição de microrganismos, parasitas e células tumorais.

As propriedades imunomoduladoras da arginina em associação com outros nutrientes apontam o possível benefício do uso desse aminoácido na redução da incidência de infecção e tempo de internação em pacientes hemodinamicamente estáveis. No entanto, em relação à TNP esses benefícios permanecem em discussão, pois foram observados em estudos com uso de dietas enterais e não podem ser atribuídos exclusivamente à arginina, por possuírem em sua fórmula outros nutrientes capazes de modular funções imunes. Não existem estudos que recomendem a suplementação isolada da arginina, tanto em NE como em NP, para pacientes cirúrgicos[52].

Considerações finais

Desde a introdução de uma técnica segura de TNP, proposta por Dudrick em 1968, não se questiona mais sua importância no tratamento de pacientes desnutridos ou em risco de desnutrição que não podem ser nutridos via trato gastrintestinal.

Em condições de hipercatabolismo, comuns em situações de trauma, a TNP é particularmente importante. No entanto, pelo desuso do trato digestivo, a oferta exclusiva de TNP poderia prejudicar a barreira estrutural e a imunidade do intestino, contribuindo com a instalação de processos infecciosos. Por isso, TNP deve ser administrada em pacientes desnutridos ou com risco de desnutrição com contraindicação absoluta para o uso do trato gastrintestinal. Pode ser oferecida, ainda, em paralelo a VO ou NE, a pacientes impossibilitados de receber por essa via todo o aporte calórico-proteico necessário.

Além de beneficiar pacientes hospitalizados, a TNP também é infundida em pacientes domiciliares, desde que seus cuidadores recebam treinamento adequado para evitar riscos de contaminação do cateter venoso central. A indicação de TNP deve considerar aspectos da condição clínica do paciente, como interferência da TNP no processo mórbido.

A solução de NP deve fornecer todos os nutrientes essenciais em quantidades adequadas para garantir a manutenção da vida, crescimento celular e tecidual. As necessidades energético-proteicas, de vitaminas e de oligoelementos podem variar conforme a faixa etária, o estado nutricional, a doença, a condição metabólica e a duração da terapia nutricional, entre outros. É importante calcular as necessidades energéticas e nutricionais de maneira individual, de acordo com a condição clínica do paciente. A disponibilidade de fórmulas estimativas e tabelas com valores de referência é potencialmente útil para a determinação desses cálculos.

A infusão de NP é geralmente feita por acesso venoso central, e o risco de infecções deve sempre estar em mente, principalmente o relacionado à contaminação pelo CVC. É necessário que o acesso venoso central seja feito de forma asséptica em ambiente cirúrgico. O acesso venoso periférico permite apenas a infusão de soluções de NP de baixa osmolaridade e por curtos períodos de tempo, sendo recomendado para pacientes com menos de 45 kg.

Durante o tratamento com NP é mandatório o controle da eficácia do tratamento, dos efeitos adversos e das alterações clínicas que possam modificar a qualidade da formulação de NP. Por isso, a observação do paciente, do balanço hídrico e de testes laboratoriais que forneçam dados objetivos são de grande importância. É importante ter sempre a consciência de que a TNP é um tratamento temporário, que deve ser suspenso assim que houver condições de reintrodução de dieta oral ou enteral.

Finalmente, o desenvolvimento de soluções parenterais com nutrientes com propriedades imunomoduladoras como ácidos graxos ômega-3, arginina e glutamina traz perspectivas estimulantes para o emprego de TNP, não apenas para recuperar o estado nutricional dos pacientes, mas também para auxiliar no tratamento de sua condição clínica. A imuno-fármaco-nutrição parenteral pode modular favoravelmente a resposta imunológica e contribuir para menores incidências de infecção e tempo de internação hospitalar, além de melhorar taxas de morbidade e mortalidade e gerar economia nos gastos com antibióticos, por exemplo. No entanto, novos estudos devem ser conduzidos para que essas observações sejam comprovadas[50].

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n. 272, de 8 de abril de 1998. Aprova o Regulamento técnico para fixar os requisitos mínimos exigidos para Terapia Nutricional Parenteral. Diário Oficial da União, Brasília (DF). 1998 abr 8 [citado em 18 março 2014]. Disponível em: http://www.sbnpe.com.br/sbnpe/portarias-e-resolucoes/64-portaria-n-272-de-8-de-abril-de-1998-anexo-iii.
2. Dudrick SJ. Early developments and clinical applications of total parenteral nutrition. J Parenter Enteral Nutr. 2003;27:291-9.
3. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal câncer patients: a randomized, clinical trial. J Parenter Enteral Nutr. 2000;24:7-14.
4. Butler SO, Btaiche IF, Alaniz C. Relationship between hyperglycemia and infection in critically ill patients. Pharmacotherapy. 2005;25:963-76.
5. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearond K, Weimanne A, Bozzettif F. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. Clin Nutrition. 28(2009):378-86.
6. Mirtalo JM. Overvivw of parenteral nutrition. In: Gottschlich MM. The A.S.P.E.N. nutrition support core curriculum: a case-based approach – the adult patient. 2007.
7. Waitzberg DL, Júnior PEP, Cecconello I. Indicação, formulação e monitorização em nutrição parenteral total central e periférica. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.735-51.
8. Waitzberg DL, Dias MLG. Guia Básico de Terapia Nutricional – Manual de Boas Práticas. São Paulo; Atheneu; 2005.
9. Ziegler TR. Molecular mechanisms of intestinal injury, repair, and growth. In: Rombeau JL, Takala J. Gut dysfunction in Critical Illness. Berlin: Springer-Verlag; 1996. p.25-52.
10. Steiger E; HPEN Working Group. Consensus statements regarding optimal management of home parenteral nutrition (HPN) access. J Parenter Enteral Nutr. 2006;30(1 Suppl.):S94-5.
11. Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients. Clin Nutrition. 28(2009)467-79.
12. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic rewiew of peri-operative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. JOP. 2006;7(1):5-13.
13. Marik PE, Zaloga GP. Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. BMJ. 2004;328(7453): 1407-12.
14. Avesani CM. Necessidades e recomendações de energia. In: Cuppari L. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar UNIFESP – Escola Paulista de Medicina. Barueri: Manole; 2002. p.27-46.
15. Matarese LE. Indirect calorimetry: technical aspects. J Am Diet Assoc. 1997;97(10 suppl 2):S154-60.
16. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Washington: Carnegie Institute of Washington, Publication n. 297, 1919.
17. Justino SR, Waitzberg DL. Gasto energético. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2000.
18. ASPEN. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force Section VI: Normal Requirements – Adults. Equidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients J Parenter Enteral Nutr. 2002;26(4):22-4.
19. Long CL, et al. Metabolic Response to Injury and Illness: Estimation of Energy and Protein Needs. J Parenter Enteral Nutr 1979; 3:452-6.
20. Brito S, Dreyer E. Terapia nutricional – condutas do nutricionista. Grupo de Apoio Nutricional Equipe Multiprofissional de Terapia Nutricional GAN/EMTN – HC (Hospital das Clínicas). Disponível em: http://www.nutritotal.com.br/publicacoes/files/139—manual%20nutricionista%20TN.pdf. (Acessado em 21/12/2006.)
21. Mühlebach S. Practical aspects of multichamber bags for total parenteral nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8(3):291-5.
22. Christensen ML. Parenteral nutritions. In: Cresci G. Nutrition support for the critically ill patients. Nova York: Taylor & Francis; 2005. p.279-302.
23. Rode HN, Szamel M, Schneider S, Resch K. Phospholipid metabolism of stimulated lymphocytes: preferential incorporation of polyunsaturated fatty acids into plasma membrane phospholipid upon stimulation with concanavalin A. Biochim Biophys Acta. 1982;688:66-74.
24. Das UN. COX-2 inhibitors and metabolism of essential fatty acids. Med Sci Monit. 2005;11:RA233-37.
25. Chapkin RS, Davidson LA, Ly L, Weeks BR, Lupton JR, McMurray DN. Immunomodulatory effects of (n-3) fatty acids: putative link to inflammation and colon cancer. J Nutr Jan. 2007;137(1):200S-4S.
26. Hayashi N, Tashiro T, Yamamori H, Takagi K, Morishima Y, Otsubo Y, et al. Effects of intravenous omega-3 and omega-6 fat emulsion on cytokine production and delayed type hypersensitivity in burned rats receiving total parenteral nutrition. J Parenter Enteral Nutr. 1998;22(6):363-7.
27. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. J Parenter Enteral Nutr. 2006;30(4):351-67.
28. Szeszycki EE, Benjamin S. Complications of parenteral nutrition. Parenteral nutrition acess for the critically ill. In: Cresci G. Nutrition support for the critically ill patient guide to practice. Boca Raton: CRC Press; 2005. p.303-19.
29. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, Kumpf V, Petersen C, Sacks G, et al. Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. J Parenter Enteral Nutr. 2004;28(6):S39-70.
30. Parenteral nutrition for adolescent and adult patients. In: Khalidi N, Btaiche IF, Kovacevich DS. Parenteral and enteral nutrition manual. 8.ed. Chicago: The University of Michigan Hospital and Health Center; 2003. p.17-32.
31. DeLegge MH, Borak G, Moore N. Central venous access in the home parenteral nutrition population-you PICC. J Parenter Enteral Nutr. 2005;29(6):425-8.
32. Júnior PEP, Waitzberg DL, Rodrigues JJG, Pinotti HW. Vias de acesso em nutrição parenteral total. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.753-70.
33. Cardi JG, West JH, Stavropoulos SW. Internal jugular and upper extremity central venous access in interventional radiology: Is a post-procedure chest radiograph necessary? Am J Roentgenol. 2000;174:363-6.
34. Kimsey TF. Parenteral nutrition acess for the critically ill. In: Cresci G. Nutrition support for the critically ill patient guide to practice. Boca Raton: CRC Press, 2005. p. 219-34.
35. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. Ann Intern Med. 2000;132:391-402.
36. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. Infect Control Hosp Epidemiol. 1994;15:231-8.
37. Maki DG, Ringer M Alvarado CJ. Prospective randomized trial of povidone iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. Lancet. 1991;338:339-43.
38. Button VLSN. Dispositivos de infusão. Depto. Engenharia Biomédica – Faculdade Eng. Elétrica e de Computação – UNICAMP. Disponível em: http://www.fee.unicamp.br/deb/vera/bombadeinfusao.pdf. (Acessado em 21/12/2006.)
39. Manual de terapia nutricional do hospital das clínicas da UNICAMP. Disponível em: http://virtual.unaerp.br/servlets/DownloadFdContent=2699. (Acessado em 21/12/2006.)
40. Bottoni A, Oliveira GPC, Ferrini MT, Waitzberg DL. Avaliação nutricional: exames laboratoriais. In: Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 2000. p.279-94.
41. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. Eur J Clintr. 2002;56(suppl. 3):S14-19.
42. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1321-8.
43. Waitzberg DL, Torrinhas RS. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinicians need to know. Nutr Clin Pract. 2009;24:487-99.
44. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Apr 22.
45. Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan HW, Wu XT. Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34:387-94.
46. Jolliet P, Pichard C. Immunonutrition in the critically ill. Intensive Care Med. 2005;25:631-3.
47. Dechelotte P, Hasselmann M, Cynober L, Allaouchiche B, Coeffier M, Hecketsweiler B, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. Crit Care Med. 2006;34(3):598-604.
48. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. Crit Care Med. 2002;30(9):2022-9.
49. Skipper A. Parenteral nutrition. In: Nutrition Suport Dietetic. Core curricullun. 2.ed. ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition), 1993. p.120-1.
50. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. Nutrition. 2002;18(7-8):546-52.
51. Zheng YM, Li F, Zhang MM, Wu XT. Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J Gastroenterol. 2006;12(46):7537-41.
52. Sánchez Álvarez C, Zaharte MMA, Bordejé LL. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Gastrointestinal surgery. Nutr Hosp. 2011;26(Suppl 2):41-3.

6 Necessidades e Carências de Micronutrientes

Joel Faintuch

SUMÁRIO

Introdução

A vitamina C, ou pelo menos um princípio existente no suco das frutas cítricas, foi reconhecida, pela Marinha Britânica desde o século XVIII, como essencial para prevenir o escorbuto, doença que conduzia a sangramentos gengivais, perda dentária, desnutrição grave e mesmo óbito os embarcadiços que enfrentavam longas travessias oceânicas sem acesso a alimentos frescos.

Em fins do século XIX e na primeira metade do século XX, diversas outras enfermidades próprias de certas populações ou regiões do globo tiveram sua etiologia micronutricional elucidada graças aos avanços da química, da bioquímica e da fisiologia, sem esquecer os resultados empíricos obtidos com certas suplementações nutricionais, e que permitiram a identificação da substância causal.

Um exemplo paradigmático foi o bócio endêmico, disseminado em todos os países e as regiões continentais distantes do litoral oceânico, o qual melhorava com o consumo de pescado de água salgada. Na Europa seu foco era a Suíça, e no Brasil, os estados de Goiás, Minas Gerais, Mato Grosso e adjacências. A título anedótico relata-se que há um século, nas festinhas e quermesses das pequenas cidades do Brasil Central, possuir pescoço avantajado era tão frequente que chegou a ser considerado sinal de beleza, de tal sorte que moças de pescoço fino não conseguiam namorado nem par para dançar.

A caracterização das principais vitaminas, minerais e oligoelementos da dieta na segunda metade do século XX, bem como sua fabricação em série e pronta disponibilização pela indústria farmacêutica em todas as partes do globo, pareceu encerrar com chave de ouro, mas também de forma um tanto melancólica e anticlimática, esse capítulo da ciência.

A glória residia no fato de que enfermidades debilitantes e, em certos casos mortais, que afetavam milhões de pessoas, bem como transtornos hospitalares mais agudos, porém igualmente desconcertantes e graves, podiam agora ser prevenidos e curados com algumas gotas, comprimidos ou injeções. A decepção era intelectual e estava implícita nesse mesmo fato, ou seja, não valia mais a pena debruçar-se demasiadamente sobre a epidemiologia, a fisiopatologia ou as correlações bioquímicas de moléstias passíveis de erradicação simples, segura e mediante quantias comparativamente módicas, e consequentemente destinadas ao desaparecimento.

Efetivamente as grandes endemias carenciais são hoje comparativamente pouco relevantes e se restringem a bolsões de pobreza e atraso cultural nos países subdesenvolvidos e pobres. Existem medidas altamente efetivas para seu combate, como farinha de trigo enriquecida com ferro e vitaminas, leite e laticínios fortificados, além de numerosos alimentos e suplementos especializados, sendo sua aplicação um problema meramente financeiro e logístico.

Nos países industrializados, as deficiências preocupantes são atribuídas quase unicamente a grupos de risco como idosos, alcoólatras, seguidores de dietas restritas, portadores de insuficiências orgânicas, má absorção e síndrome do intestino curto, enfermos com moléstias consumptivas, principalmente malignas, e mais recentemente também a grandes obesos submetidos à cirurgia bariátrica.

Entretanto vitaminas, eletrólitos, minerais e oligoelementos não se distanciaram totalmente do âmbito dos laboratórios de pesquisa clínica e experimental, muito pelo contrário. À medida que sepse, estresse oxidativo, moléstias degenerativas e enfermidades críticas se tornaram grandes focos de atenção na moderna medicina, essas pequenas e algo desprezadas moléculas vêm ganhando vida nova, potentes que são em vias metabólicas centrais e como cofatores de enzimas fundamentais para a economia do organismo.

Nem mesmo os últimos progressos da genômica relegaram à obsolescência esses componentes dietéticos, posto que vários fatores de transcrição são modulados pelo zinco e por outros nutrientes[1-5].

Principais funções dos micronutrientes

Entendem-se como micronutrientes os eletrólitos e minerais (sódio, potássio, magnésio, cálcio e fósforo), as vitaminas hidro e lipossolúveis (respectivamente, vitamina C e complexo B, e vitaminas A, incluindo carotenoides, D, E e K), e os elementos-traço (ferro, zinco, cobre, iodo, selênio, manganês, cobalto, cromo e flúor).

Sua contribuição ao organismo pode ser direta como seus constituintes minerais, porém mais tipicamente se efetua de forma igualmente relevante, porém indireta, como coadjuvantes de outras moléculas.

Coenzimas

Centenas de enzimas requerem vitaminas, metabólitos de vitaminas ou elementos-traço para desempenhar seu papel. Tal se aplica ao ciclo de Krebs e a numerosas outras etapas decisivas do metabolismo intermediário, incumbido de gerar energia e de sintetizar proteínas e ácidos nucleicos.

Antioxidantes

Diversos destes elementos possuem propriedades antioxidantes em paralelo a qualidades dietéticas. Outros não são varredoras de radicias livres, porém atuam como cofatores de enzimas com tais características. No primeiro grupo, merecem citação as vitaminas A, C e E, e no segundo o zinco e o selênio.

Oxidantes

Embora pouco valorizada na atualidade, a capacidade do ferro de se ligar ao oxigênio, em parte coadjuvado pelo cobre, revela-se indispensável para a atuação da hemoglobina no transporte e na distribuição de O_2 por células e tecidos do organismo.

Controle genético

Alguns fatores de transcrição que se ligam ao DNA dependem de zinco e eventualmente de outros micronutrientes para elaborar receptores hormonais e de outras moléculas nobres[6,7].

Componentes funcionais e estruturais dos compartimentos hídricos e sólidos do organismo, o cálcio e o fósforo são os mais óbvios integrantes físicos do organismo, formadores que são da matriz mineral do arcabouço ósseo. De igual sorte o sódio e o potássio são, respectivamente, os principais eletrólitos e mantenedores do equilíbrio osmótico dos espaços, respectivamente, extra e intracelulares. Sem eles fracassaria toda a dinâmica cardiocirculatória e renal, bem como o equilíbrio hidreletrolítico e acidobásico do organismo.

Todos esses ainda, conjuntamento com o magnésio, desincumbem-se de funções de transporte, de ativação de canais celulares, de trocas iônicas, de transmissão de impulsos musculares e nervosos, de manutenção da osmolaridade, enfim de dezenas de tarefas essenciais para a função da maioria dos órgãos e tecidos. Interagem, outrossim, com enzimas e hormônios, em um concerto harmonioso que pode, entretanto, facilmente se desafinar nos quadros de excesso ou deficiência.

Reservas e descontrole dos micronutrientes

Com exceção das vitaminas lipossolúveis armazenadas nos tecidos lipídicos, e da vitamina B12, eletrólitos intracelulares e certos elementos-traço depositados no fígado, nas vísceras e na massa muscular, não há exatamente estoques de micronutrientes. Todas as moléculas existentes incorporam-se à economia e desempenham papéis relevantes.

Não obstante, o organismo dispõe de margens de segurança e mecanismos de redistribuição de espaços tais que resiste a perdas bastante acentuadas, sem danos notáveis para a fisiologia. É o que dificulta a detecção laboratorial de deficiências iniciais.

Evidentemente há um ponto de ruptura em que a bioquímica acusa anormalidades, por último sobrevindo as aberrações clínicas. Pode-se afirmar com segurança, portanto, que a anamnese e o exame físico são exames escassamente úteis no diagnóstico precoce, exceto para despertar suspeitas que gerem investigações mais aprofundadas.

Quando a carência de zinco produz lesões cutâneas ou a hipofosfatemia leva à hiporreflexia, seguramente os estoques corporais já se encontram em níveis críticos. Esses enfermos não necessitam de atitudes profiláticas, mas de terapêutica heroica, visando a resgatá-los do quadro desesperador que atingiram (Quadro 1).

Necessidades diárias

Durante três décadas a referência mundial para a ingestão de micronutrientes foram as dez edições sucessivamente atualizadas das Recommended Daily Allowan-

Quadro 1. Níveis de espoliação de micronutrientes[2,3,6,7,14,15]

Situação	Achados	Conduta
Déficit inicial	Inquérito dietético suspeito ou enfermidade de risco Sem manifestações	Orientação dietética
Deplação moderada	Testes bioquímicos alterados	Reposição terapêutica
Depleção grave	Manifestações clínicas	Doses suprafisiológicas
		Via parenteral se necessário
Depleção gravíssima	Risco de vida	Hospitalização para tratamento

ces ou RDA, como vieram a se popularizar as normativas do Painel de Alimentação e Nutrição da Academia Nacional dos Estados Unidos da América (Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, EUA).

Desde 1989, o consenso que guiava tais edições se pulverizou, e não houve mais acordo para a definição de novas normas. O entendimento somente se restaurou, de forma gradual, a partir de uma década mais tarde, com a criação das DRI ou Dietary Reference Intakes, publicada pelo Institute of Medicine (EUA) e Health Canada (Canadá), e também acessíveis eletronicamente[8-13]. Diferentemente da padronização anterior, não se lida mais com valores únicos, mas com índices máximos, usuais e recomendáveis, uma maneira de conciliar as informações disponíveis (ou não) na literatura, a opinião dos especialistas da citada Academia e as relativamente amplas oscilações dietéticas esperadas em uma grande população.

Deve-se notar que as divergências que quebraram a sequência das RDA em parte respingaram para outras latitudes, observando-se na atualidade uma plêiade de normas nacionais e regionais como a britânica, a da União Europeia, a japonesa etc. Sua grande vantagem é incorporar peculiaridades culturais e genéticas próprias de certas etnias e regiões do globo. Seu calcanhar de Aquiles é ressentir-se do lastro investigativo e da credibilidade do Institute of Medicine.

Cabe assinalar ainda que as propostas flutuam em função de alvo e da via de administração: adultos *versus* crianças, sadios *versus* hospitalizados, oferta oral ou enteral *versus* parenteral, sem omitir-se as propostas para determinadas populações de risco, como portadores de câncer, cardiopatias, renais crônicos, síndromes do intestino curto etc.[14-17].

As dosagens estipuladas pelo Institute of Medicine para os nutrientes mais representativos encontram-se listadas na Tabela 1.

Etiologia e fisiopatologia das carências

A anorexia é comum em pacientes hospitalizados, mas também em portadores de insuficiências orgânicas, enfermidades críticas, quadros infecciosos, inflamatórios e traumáticos, idosos e, notadamente, nos portadores de moléstias fortemente consumptivas, como infecção por HIV, tuberculose e neoplasias malignas. Em todas essas circunstâncias, em paralelo com a queda da entrada de macronutrientes, os déficits vitamínico-minerais tendem a se instalar.

As enfermidades diarreicas e as síndromes de má absorção são frequentes nos países em desenvolvimento e atacam expressiva parcela dos acometidos por moléstias digestivas. É desnecessário enfatizar que essa é uma conjuntura altamente lesiva, por resultar na perda, muitas vezes, total dos alimentos ingeridos, somada à de fluidos, eletrólitos e outros componentes corporais preciosos.

Em particular vômitos, diarreias, fístulas e sondas depletam o zinco corporal, valioso para a síntese proteica, a defesa imunológica e a cicatrização das feridas, e as esteatorreias subtraem cálcio e magnésio, vitaminas lipossolúveis e ácidos graxos essenciais.

A própria hospitalização de indivíduos cronicamente enfermos ou desnutridos e a reposição intensiva de dieta e fluidos calóricos, seja por via oral, enteral ou parenteral, podem exacerbar déficits latentes principalmente de vitaminas (B1 é um exemplo demonstrado), oligoelementos intracelulares como zinco e, nomeadamente, minerais como o fosfato, ao lado do potássio e do magnésio. É a chamada síndrome da realimentação, que em graus variados afeta muitos pacientes graves[18].

Vitaminas, minerais e oligoelementos específicos

Vitamina A

Seu déficit é o mais grave do mundo no terreno das vitaminas, particularmente em crianças e em países em desenvolvimento. Em 2004, uma metanálise de 12 estudos randomizados evidenciou queda de 30% na mortalidade infecciosa de crianças mediante a suplementação deste micronutriente. É recomendada pela Organização Mundial de Saúde a suplementação para crianças em países pobres, mesmo na ausência de sintomatologia[19].

Em zonas mais desenvolvidas, trata-se de apanágio das síndromes de má absorção, esteatorreias e pancreatites crônicas.

Vitamina E

É o principal antioxidante lipossolúvel, e como tal foi extensamente testada na aterosclerose e nas doenças cardiovasculares. Os resultados até o momento são conflitantes, com algumas respostas positivas e outras inconclusivas.

Vitamina C

Juntamente com o zinco, é considerada o maior amigo dos cirurgiões. De fato é essencial para a síntese do co-

Tabela 1. Dosagens utilizáveis de alguns nutrientes[6-12]

Descrição		Ferro (mg)			Flúor (mg)			Cobre (mcg)	
	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA
Homens 19-70	45	6	8	10	-	4	10.000	700	900
Mulheres 19-50	45	8,1	18	10	-	3	10.000	700	900
Mulheres 51-70	45	5	8	10	-	3	10.000	700	900
		Iodo (mcg)			Selênio (mcg)			Manganês (mg)	
	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA
Homens 19-70	1.100	95	150	400	45	55	11	-	1,8
Mulheres 19-50	1.100	95	150	400	45	55	11	-	1,8
Mulheres 51-70	1.100	95	150	400	45	55	11	-	1,8
		Zinco (mg)			Vitamina K (mcg)			Tiamina (mg)	
	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA
Homens 19-70	40	9,4	11	-	-	120	-	1	1,2
Mulheres 19-50	40	6,8	8	-	-	90	-	0,9	1,1
Mulheres 51-70	40	6,8	8	-	-	90	-	0,9	1,1
		Riboflavina (mg)			Vitamina C (mg)			Niacina (mg)	
	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA
Homens 19-70	-	1,1	1,3	2.000	75	90	35	12	16
Mulheres 19-50	-	0,9	1,1	2.000	60	75	35	12	16
Mulheres 51-70	-	0,9	1,1	2.000	60	75	35	12	16
		Vitamina B6 (mg)			Folato (mcg)			Vitamina E (mg)	
	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA
Homens 19-70	100	1,1	1,3	1.000	320	400	1.000	12	15
Mulheres 19-50	100	1,1	1,3	1.000	320	400	1.000	12	15
Mulheres 51-70	100	1,1	1,3	1.000	320	400	1.000	12	15
		Vitamina B12 (mcg)			Ác. pantotênico (mg)			Biotina (mcg)	
	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA
Homens 19-70	-	2,0	2,4	-	-	5	-	-	30
Mulheres 19-50	-	2,0	2,4	-	-	5	-	-	30
Mulheres 51-70	-	2,0	2,4	-	-	5	-	-	30
		Vitamina D (mcg)			Vitamina A (mcg)				
	UL	EAR	AI/RDA	UL	EAR	AI/RDA			
Homens 19-70	50	-	5	3.000	625	900			
Mulheres 19-50	50	-	5	3.000	500	700			
Mulheres 51-70	50	-	10	3.000	500	700			

UL (*tolerable upper intake level*): valor máximo ingerível; EAR (*estimated average requirement*): requerimentos usuais (atendem a 50% da população); AI (*adequate intake*): ingestão adequada para a maioria da população; RDA (*recommended daily allowance*): ingestão recomendada (para 97 a 98% da população).

lágeno, a proteína responsável pela resistência mecânica de suturas, anastomoses e cicatrizes em geral. Como antioxidante e regeneradora da glutationa foi investigada em múltiplos contextos de estresse oxidativo, com resultados geralmente positivos, porém não espetaculares. Suas propriedades imunomoduladoras e anti-infecciosas são pálidas em comparação ao zinco, porém merecem registro também.

Admite-se que a dose usualmente recomendada pela RDA ou IDR, da ordem de 60 a 75 mg/dia, seja inadequada para enfermos cirúrgicos, queimados, traumatizados ou sépticos, nos quais o mínimo de 200 mg/dia é desejável. Em contrapartida, nunca se demonstraram vantagens com megaofertas, superiores a 500 mg ou 1.000 g/dia, em que ela pode se revelar nociva e inclusive com ações pró-oxidantes[6,14,17,19].

Sódio, potássio e magnésio

As recomendações diárias desses nutrientes são polêmicas, posto que a ingestão na saúde costuma ser bem mais generosa que os requerimentos, e raras são as carências em condições usuais. O tema é mais estudado no contexto da reposição venosa, ou seja, das soluções de hidratação e nutrição parenteral[14,16].

Cálcio e vitamina D

São os nutrientes ósseos por excelência, desejáveis em doses altas em todas as síndromes de má absorção, porém não somente nestas. A moléstia de Crohn possui alto risco para osteoporose, assim como o alcoolismo e evidentemente mulheres em menopausa de qualquer idade, assim como homens a partir dos 50 a 60 anos. Os pacientes bariátricos requerem cálcio extra no seu seguimento em longo prazo. Note-se que o magnésio pode ser igualmente necessário em muitas dessas eventualidades.

Esses nutrientes têm sido muito enfocados no contexto também da prevenção de adenoma e carcinoma de colo e reto, e em menor grau de mama. Os resultados ainda não permitem um protocolo específico, porém são bastante sugestivos[3,14].

Fósforo

Com algum exagero, esse mineral obscuro e somente estudado com afinco nos últimos 30 anos pode receber o sinônimo de nutriente dos pacientes críticos. De fato sua grande relevância emana da síndrome da realimentação, situação que ocorre quando pacientes desnutridos e espoliados recebem grandes cargas de nutrição à base de carboidratos, por via enteral ou parenteral. O arrasto do fosfato para as células, em especial mitocôndrias (ciclo de Krebs), sob a forma de glicose 1,6-difosfato pode gerar um quadro transitório, mas potencialmente grave e fatal de hipofosfatemia, com transtornos neuromusculares opostos aos da hipocalcemia (hiporreflexia e perda do tônus muscular), bem como confusão mental e coma.

Algo semelhante sucede no diabético descompensado tratado com altas doses de insulina e em doentes críticos espoliados de maneira geral[15,16]. Evidentemente deve ser restringido da mesma forma nas nefropatias graves.

Ferro, cobre e vitaminas antianêmicas (folato, B12)

A anemia ferropriva tem sido há décadas considerada a maior carência micronutricional existente, a qual acomete centenas de milhões de indivíduos nos países em desenvolvimento. Em pacientes hospitalizados essa é uma entidade própria de enfermos queimados, cirúrgicos e traumáticos, obesos previamente submetidos a procedimentos bariátricos, desnutridos crônicos, portadores de síndrome do intestino curto ou de lesões sangrantes em geral, como gastrites, úlceras, adenomas e carcinomas. A doença de Crohn e a retocolite ulcerativa também pagam elevado ônus a esse transtorno[6,13,17,18].

Vitamina B12

Juntamente com o ácido fólico está por trás das anemias megaloblásticas. Também considerada por décadas uma das vitaminas "cirúrgicas" ou "gastroenterológicas", em virtude de sua forte identificação com a gastrite atrófica, as gastrectomias totais e as ileostomia. De fato, a absorção da vitamina B12 é complexa e depende tanto de um estômago intacto, produtor de fator intrínseco, como de um íleo funcionante, no qual a absorção efetivamente ocorrerá. Tornou-se ultimamente relevante nas cirurgias bariátricas também. Note-se que em todas essas conjunturas de absorção inadequada, o fornecimento deverá ser injetável.

Não se pode omitir o papel do folato no combate à elevação da homocisteína e da atenuação da aterosclerose, bem como na gestação, para prevenir malformações do tubo neural.

Cromo

Embora pouco lembrado, há mais de duas décadas se associa esse nutriente à ação da insulina e à regulação da glicose no diabete melito.

Infecções, imunodeficiências e pacientes críticos

Numerosos coquetéis anti-infecciosos têm sido testados ao longo dos anos, geralmente baseados em vitaminas A e C, zinco, selênio e também carotenoides. Em desnutridos graves e outras populações de alto risco, essa parece ser uma política prudente e segura, com indícios de bons resultados. Diabéticos idosos ou hospitalizados também parecem se beneficiar de semelhante rotina.

Antioxidantes nas hepatopatias crônicas e no câncer

O estresse oxidativo já foi descrito em mais de 50 entidades nosológicas, marcadamente nas crônico-degenerativas, em algumas hepatopatias e no câncer, e inferências terapêuticas não faltam na literatura, porém poucas delas são amplamente testadas ou consensuais. Predomina na atualidade a tendência a não se confiar em nutrientes únicos, dando preferência a combinações de antioxidantes que reproduzam melhor o perfil fisiológico, com menos distorções e aberrações. Elas não são de todo diferentes das utilizadas nas infecções e nos pacientes críticos (vitaminas A, C e E selênio e carotenoides).

Também as doses que excedem os limites máximos de ingestão (UL) são desestimuladas, uma vez que quase todos os antioxidantes passam a se comportar como pró-oxidantes em quatidades excessivas[1,2] (Quadros 2 e 3)

Quadro 2. Reposição vitamínica nas moléstias gastrintestinais[3,6,7,14-17,19]

Nutriente	Enfermidade	Nível de evidência
Vitamina B12	Gastrite atrófica, acloridria, gastrectomia subtotal ou total	Elevado
	Doença ou ressecção ileal, síndrome de má absorção, moléstia de Crohn do delgado	Elevado
	Anemia perniciosa	Elevado
	Enfermidades pancreáticas crônicas, pancreatectomias	Moderado
Cálcio	Síndrome de má absorção, pancreatite crônica, esteatorreia	Elevado
Fósforo	Nutrição parenteral, diabete descompensado, doentes críticos	Elevado
Vitaminas A e D (magnésio)	Uso crônico de corticoides (moléstia de Crohn, retocolite ulcerativa, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária)	Moderado
Ácido fólico	Uso de quimioterápicos (metotrexato, sulfassalazina e derivados)	Elevado
Antioxidantes	Prevenção do câncer de esôfago, estômago, colorretal	Baixo
	Síndromes de estresse-oxidativo em geral	Médio/baixo

Quadro 3. Reposição vitamínico-mineral em situações particulares[3,6,7,14-17,19]

Enfermidade	Recomendação	Duração
Icterícia obstrutiva, fístulas biliares, dreno de Kehr	Vitamina K	Perioperatório
Síndrome do intestino curto	Todos os micronutrientes, com ênfase em zinco, ferro, vitamina B12, ácido fólico, cálcio, magnésio, vitaminas lipossolúveis	Toda a vida
Alcoolismo crônico	Todos os micronutrientes, com ênfase em tiamina, ácido fólico e outros componentes do complexo B, e também cálcio e vitamina D	Até plena recuperação
Idosos e vegetarianos	Todos os micronutrientes, com ênfase no ferro, zinco, cobre, B12	Até plena recuperação
Cirurgia bariátrica	Similar à do intestino curto, porém com menor índice de complicações	Toda a vida
	Tiamina (vitamina B1) e também vitaminas B6 e B12, em doses suprafisiológicas, especialmente na vigência de vômitos	Primeiros três meses
Grandes cirurgias, politraumatizados, enfermos críticos	Vitaminas e minerais antioxidantes como vitaminas C e E, zinco, selênio e betacaroteno, bem como imunoestimulantes eventuais (glutamina, ácidos graxos ômega-3)	Até plena recuperação

Regras de prescrição terapêutica

À luz das necessidades diárias conhecidas ou pelo menos presumidas, pode-se classificar as reposições nutricionais em vários patamares.

Complementação

Agregam-se os nutrientes porventura faltantes na dieta, e que lá deveriam estar presentes, por exemplo, vitamina A no leite e em laticínios. As doses são estritamente fisiológicas.

Suplementação

A filosofia é a mesma, porém a expressão se aplica mais a nutrientes não obrigatórios ou individualizados, introduzidos em alimentos ou pacientes. Pode referir-se a doses acima das usuais, porém sem infringir os extremos da faixa de referência. Por exemplo, suplementação de zinco, ferro, vitamina A ou, eventualmente, de todos eles, como nas dietas enterais e parenterais.

Fortificação

Diz respeito à inclusão, em alimentos de consumo de massa, de nutrientes insuficientes para determinada faixa da população, e que normalmente não fazem parte de sua composição. Por exemplo, sal de cozinha fortificado com iodo, flúor na água potável, farinha de trigo fortificada com ferro etc. As doses ficam ligeiramente abaixo do usual para prevenir toxicidade.

Farmaconutrição

Nutrientes selecionados com ações terapêuticas conhecidas (antioxidantes, imunomoduladores, antiateroscleróticos) podem ser administrados em doses su-

prafisiológicas visando a efeitos mistos, nutricionais e medicamentosos, principalmente em situações agudas (pacientes cirúrgicos e críticos).

Coquetéis vitamínico-minerais

Fugindo da regra de ouro da moderna farmacologia, de um princípio ativo para cada quadro clínico ou entidade nosológica, existem na ciência e no comércio diversas associações de micronutrientes, tanto respeitando os dimensionamentos da fisiologia como incursionando no domínio dos farmaconutrientes ou nutracêuticos[3,19].

As associações com doses seguras (DRI, RDA) não ocasionam danos, sendo que a maior crítica cabível é que seu uso se revela muitas vezes abusivo, comportando-se como um placebo oneroso. De fato, para a maioria dos indivíduos, a melhor e única fonte recomendável de vitaminas, minerais e oligoelementos é uma dieta completa e balanceada.

As doses elevadas, por exemplo, de zinco, ferro, antioxidantes etc., devem ser escrutinadas com mais rigor ainda, utilizando-se apenas na vigência de indicações lastreadas pela literatura[6,17].

Considerações finais

Os micronutrientes são itens de consumo obrigatório e de papel decisivo para a integridade estrutural e funcional do organismo. As carências são indesculpáveis no estado atual do conhecimento, sobretudo porque existe amplo suprimento de produtos farmacêuticos para seu manejo clínico.

O uso negligente ou exagerado é igualmente nocivo, e as recomendações mais recentes devem ser adotadas nesse campo bastante dinâmico da ciência, escoimando-se os impulsos pessoais ou mesmo as sugestões de pacientes excessivamente entusiasmados por "vitaminas".

Suplementos de vitamina A e zinco são vantajosos em populações espoliadas, reduzindo a ocorrência de diarreia e infecções em geral. Os antianêmicos possuem aplicações clássicas, assim como o cálcio e a vitamina D nas situações de risco para osteoporose. Alguns benefícios com polivitamínicos-poliminerais são claros, em doentes bariátricos, com síndrome do intestino curto e outros, porém é preciso refrear a tendência de recomendá-los para todos que perguntam por eles[3-5].

Os antioxidantes e os nutrientes anti-infecciosos/imunomoduladores encerram importantes promessas, porém a literatura ainda não possui resposta para todas as indagações[1,2].

Pacientes críticos merecem uma monitoração e um grau de alerta para carências e desequilíbrios vitamínico-minerais muito particular, pois transtornos que em condições habituais levam meses ou anos para se instalar podem aqui surgir em dias. Tal inclui os antioxidantes e imunomoduladores a que se aludiu antes.

Não é demais insistir que para a maior parcela da população, todos os micronutrientes exigidos comparecem na dieta habitual, desde que completa e diversificada.

Lista de tópicos relevantes

- Principais funções dos micronutrientes: coenzimas, antioxidantes, oxidantes, controle genético, papel estrutural e funcional.
- Necessidades diárias mínimas, máximas e usuais.
- Etiologia e fisiopatologia das carências.
- Micronutrientes específicos.
- Complementação, suplementação, fortificação, farmaconutrição, uso isolado e combinado.
- Terapêutica atual com micronutrientes.

Referências bibliográficas

1. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2004;364:1219-28.
2. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. Intensive Care Med. 2005;31:327-37.
3. Woodside JV, McCall D, McGartland C, Young IS. Micronutrients: dietary intake v. supplement use. Proc Nutr Soc. 2005;64:543-53.
4. Faintuch J, Matsuda M, Cruz MELF, Silva MM, Teivelis MP, Garrido Jr AB, et al. Severe protein-calorie malnutrition after bariatric procedures. Obes Surg. 2004;14:175-81.
5. Faintuch J, Matsuda M, Cruz MELF, Garrido Jr AB, Silva MM, Dias MCG, et al. Multiple nutritional deficits after anti-obesity interventions. Obes Surg. 2003;13:555-6.
6. Geissler C, Powers H. Human nutrition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005.
7. Expert Consultation WHO/FAO/IAEA. Trace elements in human nutrition and health, Geneva. World Health Organisation; 1996. p.343.
8. National Research Council. Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Academy; 1989.
9. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy; 1998.
10. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington, DC: National Academy; 2000.
11. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy; 2002.
12. Institute of Medicine. Dietary reference intakes; the essential guide to nutriente requirements. Washington DC: National Academy; 2006.
13. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. Postgrad Med J. 2006;82:559-67.
14. Hardy G, Reilly C. Technical aspects of trace element supplementation. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care. 1999;2:277-85.
15. Faintuch J, Machado MCC, Cunha JEM, Cunha JC, Mott C, Raia AA. Hipofosfatemia, parestesias e fraqueza muscular progressiva em paciente desnutrido submetido à nutrição parenteral. Clinics. 1973;28:153-9.
16. Williams SR. Nutrition and diet therapy. 8th ed. St. Louis: Mosby; 1997.
17. Mullady DK, O'Keefe SJD. Treatment of intestinal failure: home parenteral nutrition. Gastroenterol Hepatol. 2006;3:492-504.
18. Fletcher RH, Fairfield KM. In: Rose BD, editor. Vitamin supplementation in disease prevention. Wellesley: UpToDate; 2004.

Distúrbios Alimentares 7

Táki Athanássios Cordás
Alexandre Pinto de Azevedo

SUMÁRIO

Introdução

Os transtornos do comportamento alimentar (TCA) estão categorizados na Classificação Internacional das Doenças – 10ª revisão (CID-10), no capítulo V, como síndromes comportamentais associadas a transtornos fisiológicos e fatores físicos, assim como estão os transtornos do sono, os sexuais e os mentais relacionados ao puerpério[1]. Entre os transtornos alimentares (TA) classificados, encontram-se duas categorias principais, a anorexia nervosa (AN) e a bulimia nervosa (BN). Outros transtornos menos conhecidos e pesquisados são citados na CID-10, como a hiperfagia associada a perturbações psicológicas (em que se inclui a obesidade reativa), vômitos associados a perturbações psicológicas e os quadros atípicos (AN atípica e BN atípica)[1].

O *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, na 5ª e mais recente edição (DSM5), editado pela Associação Psiquiátrica Americana (APA), traz a classificação dos TA de forma mais completa quando comparado à CID-10[2]. No DSM5, além das descrições dos quadros clássicos de AN e BN, semelhantes às citadas na CID-10, encontram-se novas categorias diagnósticas de TA como o TCA, o transtorno de evitação ou restrição alimentar (ARFID), a pica e o transtorno de ruminação[2]. Na edição anterior, o DSM IV, estes outros TA estavam ausentes do capítulo específico, seja por não serem ainda reconhecidos como categoria diagnóstica, seja por serem classificados em outro capítulo[3].

Neste capítulo, serão enfocadas as três mais importantes síndromes alimentares: AN, BN e TCA.

Histórico

Os TA são frequentemente considerados quadros clínicos ligados à modernidade. Contudo, podem-se evidenciar, por relatos médicos, descrições clínicas de quadros de TA datadas de vários séculos[4]. O primeiro relato médico de AN deve-se a Richard Morton, em 1964, que descreveu o caso de uma paciente com emagrecimento autoinduzido secundário a "um mórbido estado de espírito"[5]. Contudo, a individualização da AN como entidade clínica ocorreu pela descrição, por William Gull, de quadro clínico típico de AN em três meninas com idades entre 14 e 18 anos[5].

Quase simultaneamente, Charles Laségue introduziu a denominação *anorexie mentale* para descrever seus casos. Ambos enfatizavam os aspectos psicológicos das pacientes[5]. O conceito psicopatológico de TA, no entanto, foi interrompido a partir de 1914 quando Simmonds descreveu o caso de uma menina que desenvolveu quadro de emagrecimento mórbido após destruição da hipófise. Assim, por mais de 30 anos, a AN passou a ser atribuída ao hipopituitarismo[6]. Em 1949, Sheehan e Summers demonstraram que o hipopituitarismo leva à perda de peso somente em estágios terminais, afastando a ideia de a AN ser um quadro de origem orgânica[6].

O comportamento de induzir o vômito pode ser encontrado precocemente na história de diferentes povos da Antiguidade[5]. Na medicina grega, é sabido que Hipócrates recomendava a indução de vômitos por dois dias

consecutivos todo mês, como prática saudável[4]. Os romanos criaram o *vomitorium*, que lhes permitiam alimentar-se em excesso e, depois, vomitar em local reservado[4].

O termo bulimia é derivado do grego *bous* (boi) e *limos* (fome), designando assim um apetite tão grande que seria possível a um homem comer um boi, ou quase[7]. Há um século, pacientes com BN, como o célebre caso de Ellen West, descrito por Binswanger, aparecem na literatura psiquiátrica recebendo outros diagnósticos[4]. Inicialmente descrito entre pacientes com AN e posteriormente entre obesos, em meados da década de 1970, pesquisadores identificaram sintomas bulímicos entre mulheres jovens de peso normal[4]. A descrição histórica de 30 casos por Russel, em 1979, sugeria que o quadro seria uma estranha evolução da AN[7]. Esses pacientes possuíam um "impulso irresistível para comer excessivamente", seguido de vômitos autoinduzidos como forma de purgação e medo mórbido de engordar[7]. Estudos posteriores demonstraram, no entanto, que apenas 20 a 30% dos pacientes bulímicos apresentavam, em sua história pregressa, algum episódio de AN, geralmente de curta duração[6].

Epidemiologia

Estudos epidemiológicos com amostras e metodologias diversas dificultam a obtenção de dados epidemiológicos mais acurados dos TA[8]. Infelizmente, não há estudos controlados populacionais realizados no Brasil; Os centros brasileiros de referência para tratamento desses distúrbios, como o HCFMUSP, evidenciam empiricamente a taxa de prevalência semelhante à relatada na literatura internacional. A prevalência de AN varia entre 0,5 e 3,7% e de BN de 1,1 a 4,2% em países desenvolvidos, dependendo das definições utilizadas dos respectivos transtornos, mais restritas ou mais abrangentes[9].

A estimativa de incidência de AN entre mulheres é de 8 por 100 mil indivíduos por ano, e em homens seria de menos de 0,5[10]. A incidência de BN é de 13 por 100 mil indivíduos, em uma população pareada, por ano[10]. A ideia do aumento da incidência de TA em países de cultura ocidental permanece questionável, pela demonstração de resultados ainda contraditórios[8]. Os TA afetam predominantemente mulheres jovens, com a prevalência média de 90%[11]. Essa diferença diminui entre populações de indivíduos mais novos, nas quais os meninos correspondem de 19 a 30% dos casos[9]. A AN acomete principalmente adolescentes, porém é possível observar casos isolados com início dos sintomas na infância ou após os 40 anos de idade.

Em relação a pacientes do sexo masculino, o número mostra-se progressivamente crescente, com tendência a maior incidência entre homossexuais e índices elevados de sintomatologia bulímica e anoréxica[8]. Entre as mulheres, os TA parecem ser mais comuns naquelas de origem caucasiana, quando comparadas com mulheres negras[12]. Nestas últimas, o TA mais comum é a BN com uso de laxantes[12]. Há maior ocorrência entre indivíduos que trabalham em profissões em que a aparência física e o peso são um valor agregado, como profissionais da moda, modelos, atletas e bailarinos[11].

As enfermidades alimentares parecem ser "doenças ocidentais", uma vez que ocorrem mais frequentemente em países desenvolvidos e industrializados[8,9]. Todavia, tem sido cada vez mais documentado o crescimento de casos em países nos quais costumavam ser raros, talvez por influência das modificações culturais[8,9].

Com relação ao padrão familiar, parentes de primeiro grau de pacientes com AN e BN têm maior índice dessas doenças[13]. Isso igualmente ocorre com irmãos gêmeos dos pacientes, principalmente monozigóticos[13].

Nos indivíduos que procuram tratamento, observam-se com frequência transtornos psiquiátricos comórbidos relacionados a TA[9]. As patologias afetivas ocorrem em 52 a 98% dos pacientes, e as mais comuns são episódio depressivo maior e distimia[9]. Os transtornos ansiosos são igualmente prevalentes nessa população, com os seguintes índices: 65% em anoréxicas e de 36 a 58% em bulímicas, com predomínio de fobia social e transtorno obsessivo-compulsivo[9,14]. Abuso de substâncias ocorre entre 30 e 37% na BN e entre 12 e 18% na AN[14]. Entre 22 e 75% dos portadores de TA também apresentam transtornos de personalidade, sendo os dos grupos B e C mais comuns na BN e os do grupo C mais frequentes na AN[9,14].

Etiologia

Os TA apresentam uma etiologia multifatorial, ou seja, são determinados por uma série de fatores que interagem entre si de modo muitas vezes ainda desconhecido, para desencadear e, muitas vezes, perpetuar a doença[15]. Classicamente, distinguem-se fatores predisponentes, precipitantes e mantenedores dos TA[16]. Os fatores predisponentes são aqueles que aumentam a chance de aparecimento do TA, mas não o tornam inevitável. Os fatores que precipitam a doença marcam o aparecimento dos sintomas dos TA. Por fim, os fatores mantenedores determinam se o transtorno será perpetuado ou não[15,16].

Fatores predisponentes

Há duas classes de fatores de risco para desenvolvimento de TA: uma inclui o risco para transtornos psiquiátricos em geral e a outra é específica para TA[14,15]. Os fatores gerais incluem comorbidade com outras doenças psiquiátricas, história de transtornos psiquiátricos na família, abuso sexual ou agressão física e adversidades na infância. Os fatores específicos incluem os traços de personalidade, o risco para desenvolvimento da obesidade e a realização de uma dieta calórica restritiva. Esses fatores podem ser categorizados em três grupos: individual, familiar/hereditário e sociocultural[14,15] (Quadro 1).

Fatores precipitantes

A dieta de restrição calórica para emagrecimento é o fator precipitante mais frequente nos TA[15]. Alguns estu-

Quadro 1. Fatores predisponentes[15]
Individuais
Traços de personalidade
▪ Baixa autoestima
▪ Traços obsessivos e perfeccionistas (AN)
▪ Impulsividade e instabilidade afetiva (BN)
História de transtornos psiquiátricos
▪ Depressão
▪ Transtornos de ansiedade (AN)
▪ Dependência de substâncias (BN)
▪ Tendência à obesidade
Alterações da neurotransmissão
▪ Vias noradrenérgicas
▪ Vias serotoninérgicas
Eventos adversos
▪ Abuso sexual
Familiares
Agregação familiar
Hereditariedade
Padrões de interação familiar
▪ Rigidez, intrusividade e evitação de conflitos (AN)
▪ Desorganização e falta de cuidados (BN)
Socioculturais
Ideal cultural de magreza

dos demonstram que a dieta aumenta consideravelmente o risco para os TA. Indivíduos que faziam dieta tiveram risco 18 vezes maior de desenvolvimento de TA do que entre indivíduos que não realizavam dieta após um ano de acompanhamento[17]. A dieta, isoladamente, não é suficiente para produzir os TA. É necessária a interação com fatores de risco já descritos, embora não seja possível especificar como esses fatores se combinam para produzir AN em alguns indivíduos e BN em outros[18].

Tanto a BN quanto a AN parecem ser precedidas por maior frequência de eventos estressores quando comparadas a controles não portadores de TA[15,19]. Desorganização em algumas áreas da vida ou eventos que ameacem a integridade física (doença, gravidez, abuso sexual e agressão física) são mais frequentes em indivíduos com BN[15,19]. O impacto desses eventos sobre a patogênese dos TA depende dos recursos psíquicos que cada indivíduo possui para responder a eles[15].

Fatores mantenedores

Entre os fatores mantenedores, observam-se alterações fisiológicas e psicológicas determinadas pelo estado nutricional e pelos recorrentes episódios de descontrole alimentar e purgação, que tendem a perpetuar o transtorno[15]. O estado de desnutrição da AN gera alterações neuroendócrinas que contribuem para a manutenção de vários sintomas da doença[15]. Os portadores de AN costumam apresentar valores séricos aumentados de cortisol, bem como evidências de aumento da atividade do hormônio liberador de corticotropina (CRH)[20,21]. Considerando que o CRH causa experimentalmente anorexia e hiperatividade e inibe a atividade sexual, acredita-se que, uma vez atingida uma perda importante de peso, esses sintomas vistos na AN sejam reforçados pela maior atividade de CRH cerebral[21].

Também podem ser encontradas alterações nos níveis plasmáticos de leptina[22]. Em indivíduos saudáveis, a leptina é sacietogênica, e seus níveis séricos estão diretamente relacionados ao peso, refletindo a massa gordurosa corporal. Seus níveis parecem estar baixos na AN, com recuperação progressiva com o ganho de peso. Contudo, dois estudos independentes revelaram que a leptina atingiu valores normais antes da recuperação integral do peso em pacientes com AN em tratamento, sugerindo que a normalização prematura dos níveis plasmáticos de leptina pode dificultar a recuperação e a manutenção do peso normal na AN[23,24]. Outros fatores mantenedores de ambos os TA são mostrados na Quadro 2.

Quadro clínico

Anorexia nervosa

A doença invariavelmente se inicia com um período de perda de peso desencadeado por uma dieta, em razão de um excesso de peso real ou imaginário (insatisfação inicial com a imagem corporal), ou mesmo por uma doença física[25,26]. Um aspecto psicopatológico fundamental é a avaliação inapropriada do tamanho e da forma do corpo; o paciente se sente gordo, apesar de evidências objetivas em contrário, e esse sintoma é conhecido como distorção de imagem corporal (DIC)[27,28]. A DIC pode ser prévia à perda patológica de peso e, portanto, ter uma importância primária como determinante da doença[28]. Muitas vezes, a AN pode estar associada a pressões de ordem profissional, o que ocorre frequentemente com modelos, bailarinas e jóqueis[25]. O paciente adota determinada dieta e, após a ingestão, começa a eliminar, inicialmente, os alimentos mais ricos em calorias e, paulatinamente, a maioria dos outros alimentos, e as justificativas para esse comportamento são as mais diversas: "engordam", "não é saudável", "não gosto"[26]. Quando a doença já está instalada, o paciente passa a se alimentar com uma dieta sem praticamente nenhum aporte calórico, como algumas folhas de alface, um tomate, poucos grãos de ervilha ou, ainda, algumas xícaras de café sem açúcar ao dia. Muitas vezes, os pacientes se tornam hiperativos e podem passar o dia em atividades ou envolvidos em rituais obsessivos infindáveis, escondem comidas nos armários da casa, do banheiro, dentro de roupas e bolsas,

Quadro 2. Fatores mantenedores[15]
Fisiológicos
▪ Privação alimentar favorece episódios de compulsão alimentar (CA)
▪ Episódios de CA interferem no metabolismo da glicose e da insulina
Psicológicos
▪ Privação alimentar desencadeia pensamentos obsessivos sobre comida
Culturais
▪ Magreza vista como símbolo de sucesso

sapatos ou gavetas após manobras obsessivas de cortar e embalar os alimentos[25,26].

Questões ligadas à dieta ou ao valor calórico dos alimentos passam a ser a parte central da vida desses pacientes[27]. Por vezes, eles se tornam excelentes cozinheiros, mas nunca provam seus alimentos; colecionam livros de receitas e são conhecedoras de nutrição e valores calóricos de alimentos, mas mostram-se indiferentes ao seu péssimo estado nutricional. Negam o fato de estarem doentes, contrapondo-se aos pedidos, às orientações e às súplicas dos familiares para que voltem a se alimentar normalmente[26,27]. O temor de estar ou de tornar-se obesos leva-os a frequentes verificações no espelho, o que é constantemente seguido de exercícios físicos vigorosos, abuso de laxantes, diuréticos e cafeína e, em cerca de 40% dos casos, vômitos autoinduzidos.

A evolução do quadro clínico varia de um único episódio com recuperação de peso e estabilidade psicológica (o que ocorre raramente), com evoluções de cursos ininterruptos, até a morte[27]. O índice de mortalidade relacionado diretamente com a doença apresenta o valor de 18% em 20 anos, e o suicídio (3% dos casos) e as complicações clínicas decorrentes da doença são as causas mais comuns de morte[28]. As alterações psicológicas associadas à AN tendem a persistir ao longo da vida, mesmo quando ocorrem recuperação gradual do peso e, no caso das mulheres, retorno dos ciclos menstruais. Na maioria das vezes, ocorrem dificuldades na adaptação conjugal e na capacidade de exercer o papel de pais, adaptação profissional ruim e hábitos alimentares irregulares. A evolução para outros quadros psiquiátricos é comum, e os mais prevalentes são abuso de substâncias, depressão e BN. Um período de doença longo antes do primeiro tratamento e relações familiares insatisfatórias parecem ser preditivos de mau prognóstico[26,27].

Bulimia nervosa

A primeira característica clínica é a descrição de que o paciente faz uma ingestão exagerada, com sensação de perda de controle, de grande quantidade de alimento em curto espaço de tempo ou, mais raramente, um longo ritual de várias horas[25]. Geralmente, esses episódios bulímicos ocorrem às escondidas e são acompanhados de posterior sensação de culpa, vergonha e desejo de punir-se. Durante esses episódios, o paciente ingere grande quantidade de comida, muito rapidamente, prestando pouca atenção ao sabor ou à textura do alimento. A ingestão geralmente consiste em alimentos ricos em carboidratos, como doces, chocolates, sorvetes, leite condensado e biscoitos; alimentos estes que o indivíduo tenta excluir de sua dieta. Cerca de 5.000 kcal podem ser ingeridas em um único episódio, embora estejam descritas ingestões de até 15.000 kcal num único episódio bulímico[27].

O comportamento direcionado para o controle de peso inclui período de jejum prolongado, exercícios físicos excessivos, abuso de cafeína e tabagismo, uso de laxantes, diuréticos, hormônios tireoidianos, drogas anorexígenas e, eventualmente, cocaína[27]. O comportamento que, pelas suas características de dramaticidade, mais chama a atenção é o vômito autoinduzido (entre 80 e 95% dos pacientes) após um episódio bulímico; recurso este que o paciente desenvolve sem nenhum aprendizado ou aprende em filmes, livros ou com amigos. Mais frequentemente, estes comportamentos podem ser apreendidos por meio de *sites* publicados livremente na internet. A frequência dos episódios bulímicos/vômitos é extremamente variável, podendo ir de um a dez, ou mais, episódios ao dia[25,27].

A extrema preocupação com a forma e com o peso, descrita como "fobia de peso" ou "mórbido medo de ficar gordo", é um aspecto psicopatológico relevante que não é apenas expresso em nível do comportamento pessoal, mas também nas relações pessoais e familiares, tornando-se praticamente tema único das suas conversas[29,30]. Uma boa anamnese evidenciará que cerca de 30% dos pacientes bulímicos, que buscam tratamento, apresentam história anterior de AN de curta duração. Além dos aspectos psiquiátricos, os aspectos clínicos são igualmente variados, embora surpreendentemente de pouca gravidade diante da exuberância do quadro psiquiátrico e com regressão rápida quando a doença é efetivamente tratada[30].

Três principais sinais são relativamente simples de observar ao exame da paciente com BN. Em um pequeno número de pacientes, é possível encontrar hipertrofia bilateral das glândulas salivares, particularmente das parótidas, conferindo ao paciente fácies de lua cheia quando o grau é intenso[29]. A patofisiologia desse achado é desconhecida. O segundo sinal de utilidade diagnóstica é a lesão da pele no dorso da mão, também conhecida como sinal de Russel, causada pela introdução da mão na cavidade bucal para estimular o reflexo do vômito, variando de uma calosidade até uma ulceração superficial. O terceiro é o desgaste dentário provocado pelo suco gástrico nos episódios de vômitos, o que provoca descalcificação e aumento do risco de desenvolvimento de cáries[29].

Alterações metabólicas e hidreletrolíticas, como desidratação, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, hiponatremia e alcalose metabólica, são encontradas em cerca de 50% dos pacientes, causadas por jejum, vômitos e abuso de laxantes e diuréticos[30]. Particularmente, a hipocalemia pode levar à alteração da condução cardíaca e, em grau intenso, à falência cardíaca. É frequentemente encontrada hipermilasemia discreta da parótida, à custa da elevação da isoenzima salivar[30]. É observada amenorreia em número menor de casos do que a encontrada na AN, embora o achado mais comum seja a de ciclos menstruais irregulares. Estão descritas complicações mais raras como perfurações esofagianas, problemas gástricos e presença de pneumomediastino[30].

Transtorno de compulsão alimentar

O TCA, também conhecido como comer compulsivo, é um TA que despertou o interesse médico na década de 1950, quando um estudo preliminar descreveu um subgrupo de obesos que apresentava um comportamen-

to alimentar atípico, descrito como impulsivo ou sem controle. Contudo, durante décadas foi pouco estudado e pesquisado, voltando à evidência científica nos anos de 1990.

O TCA é um TA categorizado no DSM5[2]. A principal característica são os episódios recorrentes de compulsão alimentar sem evidência de qualquer comportamento compensatório inadequado para evitar um possível ganho de peso[31]. Práticas compensatórias inadequadas, como vômitos autoinduzidos, são comumente encontradas em outros TA, como AN e BN, mas não estão presentes no TCA[31].

Um episódio de compulsão alimentar é caracterizado por uma ingestão de grande quantidade de alimentos definitivamente maior que a maioria das pessoas consumiria no mesmo período em circunstâncias similares[2,31]. Além disso, há referência à sensação de perda de controle durante o episódio, como um sentimento de que não é possível parar de comer ou controlar o que e/ou o quanto se está comendo. O comportamento alimentar do comedor compulsivo é caracterizado por comer muito mais rapidamente do que o habitual durante um episódio, até se sentir fisicamente desconfortável, ingerir grandes quantidades de alimentos quando não se está fisicamente faminto e preferir comer sozinho em razão do constrangimento pela quantidade de alimentos que ingere[2,31].

Além dos sintomas alimentares, estão associados sintomas afetivos, como sentimentos de tristeza, vergonha, culpa e arrependimento, além de acentuada angústia pela perda de controle. Pela ingestão de grande quantidade de calorias de forma recorrente na ausência de comportamentos saudáveis que possam evitar o ganho de peso, como atividade física regular, o TCA poderá desencadear obesidade[31].

Dificuldades diagnósticas para a definição deste TCA passam pela caracterização do principal sintoma que define o transtorno: o episódio de compulsão alimentar, que atualmente utiliza critérios bastante subjetivos[2]. Esse comportamento compulsivo pode ocorrer numa variedade de condições clínicas e em situações não mórbidas. Além disso, o diagnóstico da entidade clínica está baseado em critérios quantitativos bastante restritos, como a frequência com que os episódios ocorrem[2]. Nesse caso, alguns indivíduos que apresentam sintomas compatíveis com o diagnóstico, porém que ainda não atingiram a frequência estipulada, podem deixar de receber a atenção adequada. Por fim, a proposição fisiopatológica sobre a associação do quadro clínico com uma possível alteração de vias neuronais serotoninérgicas ainda permanece especulativa[31]. Os critérios diagnósticos sugeridos pelo DSM5 se encontram listados na Tabela 1.

Ao contrário do que se imagina, nem todo comedor compulsivo apresenta impulsividade alimentar especificamente por doces. O descontrole durante um episódio de comer compulsivo pode ser dirigido para alimentos salgados, doces, massas, carnes ou mesmo a mistura destes. A preferência sobre o tipo de alimento consumido depende da história alimentar de cada indivíduo, das características de paladar adquiridas ao longo da vida e da memória afetiva relacionada à alimentação[31]; alguns podem de fato preferencialmente consumir alimentos doces nesses episódios, enquanto outros, alimentos salgados.

O termo "chocólatra", usado para identificar comedores compulsivos de chocolates, está inadequadamente utilizado, pois não há evidência de síndrome de dependência ou vício por chocolate, como o termo sugere, fazendo-se uma alusão ao termo alcoólatra. Isso se torna claro pelo fato de um alimento, mesmo sendo o chocolate, não poder desencadear sintomas de dependência ou abstinência na ausência do consumo, como aconteceria com o álcool ou outras substâncias promotoras de dependência.

Em razão da imprecisão de alguns dos critérios diagnósticos sugeridos para o TCA, as taxas de prevalência desse transtorno na população são bastante variadas. Dependendo da interpretação do investigador, alguns indivíduos podem ser incluídos ou excluídos dessas investigações populacionais[32]. Estudos indicam a prevalência desse transtorno em aproximadamente 2% da população geral, 30% da população de obesos que buscam tratamento e até 50% dos pacientes portadores de obesidade grau III (obesidade mórbida) e 70% em grupos de autoajuda, como os Comedores Compulsivos Anônimos (CCA). Algumas proposições posteriores suportam a ideia de que há uma relação direta entre o índice de massa corporal (IMC) e, portanto, do grau de obesidade, e a maior frequência de comportamento compulsivo alimentar[32]. Pacientes obesos com TCAP têm maior frequência de recaídas após iniciado o tratamento, maior comorbidade com depressão, abuso de álcool e drogas, transtorno de personalidade e insatisfação com a imagem corporal quando comparados com os obesos não compulsivos[32].

Reconhecer o comer compulsivo como um TCA favorece a adesão ao tratamento de indivíduos obesos para perda de peso, minimizando o impacto preconceituoso que existe sobre esta população e permitindo estabelecer um adequado tratamento para esses pacientes.

Diagnóstico

AN, BN e TCA apresentam critérios diagnósticos bem definidos. O Quadro 3 e a Tabela 1 indicam os critérios diagnósticos sugeridos pela CID-10 e pelo DSM5, que apontam pequenas diferenças em alguns dos itens dos critérios diagnósticos[1,2].

Tratamento

Para qualquer TA, com base na etiologia multifatorial, o tratamento deve envolver a multidisciplinaridade e considerar o tripé terapêutico básico: equipe psiquiátrica, psicológica e nutricional. Nesse processo, outros profissionais são também importantes: educador físico, enfermeiro, fisioterapeuta, médicos endocrinologistas, clínicos gerais, gastroenterologistas e ginecologistas. Por tratar-se de doenças psiquiátricas com repercussões clinicolaboratoriais, torna-se clara a necessidade de estabilidade física para o sucesso do tratamento psiquiátrico.

Tabela 1. Critérios diagnósticos dos transtornos alimentares estabelecidos pelo DSM5[2]
Anorexia nervosa A. Restrição do consumo energético referente aos exigidos, levando a significativo baixo peso no contexto do peso, sexo, trajetória do desenvolvimento e saúde física. Significativo baixo peso é definido como peso menor que o mínimo normal ou, para crianças e adolescentes, menor que o mínimo esperado B. Medo intenso de ganhar peso ou de tornar-se gordo, ou comportamento persistente que interfira no ganho de peso, mesmo com significativo baixo peso C. Perturbação no modo de vivenciar o peso ou a forma do corpo, influência indevida do peso ou da forma do corpo sobre a autoavaliação ou persistente falta de reconhecimento do baixo peso corporal atual
Especificar se: **Tipo restritivo:** durante os últimos 3 meses, o indivíduo não se envolveu regularmente em um comportamento de comer compulsivamente ou de purgação (isto é, autoindução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas). Este subtipo descreve apresentações em que a perda de peso é decorrente primariamente de dieta, jejum e/ou atividade física exagerada **Tipo compulsão periódica/purgativo:** durante os últimos 3 meses, o indivíduo se envolveu regularmente em um comportamento de comer compulsivamente ou de purgação (isto é, autoindução de vômito ou uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas)
Especificar se: **Em remissão parcial:** depois que todos os critérios de anorexia nervosa foram previamente encontrados, critério A (baixo peso) não é mais encontrado por período sustentado, mas tanto o critério B (medo intenso de ganhar peso ou de se tornar gordo ou comportamento que interfira no ganho de peso) como o critério C (distúrbio na autopercepção do peso e forma corporal) permanecem presentes **Em remissão completa:** depois que todos os critérios de anorexia nervosa foram previamente encontrados, nenhum dos critérios é encontrado por um período sustentado
Especificar gravidade atual: O nível mínimo de gravidade é baseado, para adultos, no índice de massa corporal (IMC) atual ou, em crianças e adolescentes, no percentil de IMC As margens a seguir são baseadas nas categorias da OMS para magreza em adultos; para crianças e adolescentes, percentis de IMC correspondentes devem ser utilizados. O nível de gravidade pode ser elevado pelo reflexo dos sintomas clínicos, o grau de incapacidade funcional e a necessidade de supervisão **Leve:** IMC ≥ 17 kg/m^2 **Moderado:** IMC 16-16,99 kg/m^2 **Grave:** IMC 15-15,99 kg/m^2 **Extremo:** IMC < 15 kg/m^2
Bulimia nervosa A. Episódios recorrentes de compulsão periódica. Um episódio de compulsão periódica é caracterizado pelos seguintes aspectos: 1. Ingestão, em período limitado (p.ex., por 2 h), de uma quantidade de alimentos definitivamente maior que a maioria das pessoas consumiria durante período similar e sob circunstâncias similares 2. Um sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante o episódio (p.ex., sentimento de incapacidade de parar de comer ou de controlar o que ou quanto está comendo) B. Comportamento compensatório inadequado e recorrente, com o fim de prevenir o aumento de peso, como a autoindução de vômito, o uso indevido de laxantes, diuréticos, enemas ou outros medicamentos, os jejuns ou os exercícios excessivos C. A compulsão periódica e os comportamentos compensatórios inadequados ocorrem, em média, pelo menos uma vez por semana por três meses D. A autoavaliação é indevidamente influenciada pela forma e pelo peso do corpo E. O distúrbio não ocorre exclusivamente durante episódios de anorexia nervosa
Especificar se: **Em remissão parcial:** depois que todos os critérios de bulimia nervosa foram previamente encontrados, alguns, mas não todos os critérios, são encontrados por período sustentado **Em remissão completa:** depois que todos os critérios de bulimia nervosa foram previamente encontrados, nenhum dos critérios é encontrado por período sustentado
Especificar gravidade atual: O nível mínimo de gravidade é baseado na frequência do comportamento compensatório inapropriado. O nível de gravidade pode ser elevado para refletir outros sintomas e o grau de incapacidade funcional **Leve:** média de 1-3 episódios por semana **Moderado:** média de 4-7 episódios por semana **Grave:** média de 8-13 episódios por semana **Extremo:** média de 14 ou mais episódios por semana
Transtorno da compulsão alimentar A. Episódios recorrentes de compulsão periódica. Um episódio de compulsão periódica é caracterizado pelos seguintes critérios: 1. Ingestão, em período limitado (p.ex., por 2 h), de uma quantidade de alimentos definitivamente maior do que a maioria das pessoas consumiria durante período similar e sob circunstâncias similares 2. Um sentimento de falta de controle sobre o comportamento alimentar durante o episódio (p.ex., um sentimento de incapacidade de parar de comer ou de controlar o que ou quanto está comendo)

(continua)

Tabela 1. Critérios diagnósticos dos transtornos alimentares estabelecidos pelo DSM5[2] *(Continuação)*

B. Os episódios de compulsão periódica estão associados com três (ou mais) dos seguintes critérios:
1. Comer mais rapidamente que o normal
2. Comer até se sentir desconfortavelmente cheio
3. Comer grandes quantidades de alimentos na ausência da sensação física de fome
4. Comer sozinho por vergonha do quanto se está comendo
5. Sentir-se desgostoso de si mesmo, deprimido ou muito culpado em seguida

C. Sofrimento marcante em virtude da compulsão alimentar (CA)
D. Os episódios de compulsão alimentar ocorrem, em média, ao menos uma vez por semana durante três meses
E. A compulsão alimentar não está associada ao uso recorrente de comportamento compensatório inapropriado, como na bulimia nervosa e não ocorre exclusivamente durante o curso de anorexia nervosa ou bulimia nervosa

Especificar se:
Em remissão parcial: após todos os critérios para TCA terem sido preenchidos, as compulsões ocorrem em média menos de uma vez por semana
Em remissão completa: após todos os critérios para TCA terem sido preenchidos, nenhum mais é satisfeito

Especificar gravidade atual:
Leve: média de 1 a 3 episódios de CA por semana
Moderado: média de 4-7 episódios de CA por semana
Grave: média de 8-13 episódios de CA por semana
Extremo: média de 4 ou mais episódios de CA por semana

Quadro 3. Diretrizes diagnósticas dos transtornos alimentares organizadas pela CID-10[1]

Anorexia nervosa (todos os seguintes critérios são requeridos):
- O peso corporal é mantido em pelo menos 15% abaixo do esperado (tanto perdido quanto nunca alcançado) ou o índice de massa corporal em 17,5 kg/m² ou menos. Pacientes pré-púberes podem apresentar falhas em alcançar o ganho de peso esperado durante o período de crescimento
- A perda de peso é autoinduzida por abstenção de "alimentos que engordam" e um ou mais do que se segue: vômitos autoinduzidos, purgação autoinduzida, exercício excessivo, uso de anorexígenos e/ou diuréticos
- Há uma distorção da imagem corporal na forma de uma psicopatologia específica, por meio da qual um pavor de engordar persiste como uma ideia intrusiva e supervalorizada, e o paciente impõe um baixo limiar de peso a si próprio
- Um transtorno endócrino generalizado envolvendo o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal manifestado em mulheres como amenorreia e em homens como uma perda de interesse e potência sexuais (uma exceção aparente é a persistência de sangramentos vaginais em mulheres anoréxicas que estão recebendo terapia de reposição hormonal, mais comumente tomada como uma pílula contraceptiva). Pode também haver níveis elevados de hormônios do crescimento, níveis aumentados de cortisol, alterações no metabolismo periférico do hormônio tireoidiano e anormalidades de secreção da insulina
- Se o início é pré-puberal, a sequência de eventos da puberdade é demorada ou mesmo detida (o crescimento cessa; em garotas, os seios não se desenvolvem e há uma amenorreia primária; nos garotos, os genitais permanecem juvenis). Com a recuperação, a puberdade é com frequência completada normalmente, porém a menarca é tardia

Bulimia nervosa (todos os seguintes critérios são requeridos):
- Há uma preocupação persistente com o comer e um desejo irresistível de comida; o paciente sucumbe a episódios de hiperfagia, nos quais grandes quantidades de alimento são consumidas em curtos períodos
- O paciente tenta neutralizar os efeitos "de engordar" dos alimentos por meio de um ou mais atitudes a seguir: vômitos autoinduzidos; abuso de purgantes; períodos alternados de inanição; uso de drogas tais como anorexígenos, preparados tireoidianos ou diuréticos. Quando a bulimia ocorre em pacientes diabéticos, eles podem optar por negligenciar seu tratamento insulínico
- A psicopatologia consiste em pavor mórbido de engordar, e o paciente coloca para si um limiar de peso nitidamente definido, bem abaixo de seu peso pré-mórbido que constitui o peso ideal ou saudável na opinião do médico. Há frequentemente, mas não sempre, um episódio prévio de anorexia nervosa, e o intervalo entre os dois transtornos varia de poucos meses a vários anos. Esse episódio pode ter sido completamente expressado ou assumido uma forma "disfarçada" menor, com uma perda de peso moderada e/ou uma fase transitória de amenorreia

Anorexia nervosa

Lamentavelmente, existem poucos estudos que comparam de forma sistemática as diferentes modalidades de tratamentos preconizados para a AN[25]. Além disso, uma boa parte dos estudos usa como medida de sucesso um número limitado de fatores, como ganho de peso ou presença de ciclos menstruais regulares, o que obviamente empobrece a avaliação dos outros aspectos psicopatológicos e sociais[25,33].

A primeira dificuldade com a qual o clínico se depara é a adesão ao tratamento, já que este frequentemente não encara seu comportamento como doentio. A meta inicial é a recuperação do estado nutricional debilitado pelo jejum. O paciente deve ser informado de que sintomas como preocupação com comida, irritabilidade, perda da concentração e demais sintomas depressivos e distúrbios da imagem corporal são decorrentes da privação alimentar e que a recuperação do seu peso é parte fundamental do tratamento[9,25].

Deve-se deixar claro que o médico não é um mero medidor da balança e que está preocupado com o paciente como um todo, em seus aspectos psicológicos, sociais e familiares, mas que a recuperação do peso é inegociá-

vel[25,33]. A avaliação física e laboratorial pormenorizada é essencial desde o início, uma vez que o estado nutricional debilitado, eventuais vômitos e o uso de laxantes e diuréticos são responsáveis por complicações clínicas, particularmente a hipocalemia[25].

A decisão de internação é sempre delicada, levando a medos e fantasias por parte da paciente, marcadamente o de que se tornará obeso, e a falsas expectativas da família de que a cura pode ser fácil[25,33]. Uma internação trabalhada inadequadamente dará origem a uma "vingança" posterior à alta hospitalar por parte do paciente, forçando-se a perder todo o peso ou mais do que ganhou durante a internação. Assim sendo, é fundamental obedecer às seguintes indicações[9]: acentuada perda de peso, hipocalemia e outras complicações, depressão com ideação suicida e resposta inadequada a tratamento ambulatorial prévio.

Existem diferentes modalidades de tratamento hospitalar que, no entanto, apresentam em comum o uso de intensa assistência de enfermagem e estratégias de comportamento operante[9,25]. Cabe à enfermagem a supervisão pessoal e intensa de todas as refeições do paciente. A atitude deve ser de encorajamento firme e próximo, evitando discussões e procurando estimular a alimentação regular.

Já os programas de intervenção comportamental, que utilizam modelos de condicionamento operante, buscam encorajar a adoção de atitudes mais sadias por parte dos pacientes, que são recompensados com privilégios e diminuição de situações aversivas, como a restrição no leito[25,33]. O ajuste do peso a ser alcançado respeita o peso pré-mórbido; o objetivo desse processo é adquirir 85% ou mais desse peso. O paciente deve ser habitualmente pesado de costas e não deve ser informado do seu peso até que esteja próximo do desejado e da alta hospitalar.

Simultaneamente, inicia-se o acompanhamento psicoterápico individual, em que, diferentemente de uma postura analítica tradicional, adota-se um modelo mais ativo e intervencionista baseado em técnicas cognitivas[25]. Além disso, associa-se terapia familiar ou conjugal com o propósito de identificar uma estrutura familiar reconhecida como disfuncional, na qual seus membros demonstram um padrão de interação não satisfatório e mantenedor do quadro[25].

O uso de psicofármacos na AN não está bem estabelecido, embora um grande número de medicamentos já tenha sido utilizado[34]. A maioria dos estudos tem como foco o ganho de peso[9]. A escolha medicamentosa para um paciente portador de AN deve ser bastante cautelosa, uma vez que o estado desnutricional e as alterações clínicas podem tornar o paciente sensível aos efeitos adversos de várias drogas[9,34].

Pequenos estudos abertos, realizados em adultos, sugerem que antipsicóticos de segunda geração em baixas doses, como olanzapina e quetiapina, melhoram o ganho de peso e alguns indicadores psicológicos (obsessividade, ansiedade, crítica comprometida sobre o estado mórbido e pensamentos deliroides), mas estudos controlados são necessários para confirmar esses achados[9]. Alguns estudos com antidepressivos, com foco no ganho de peso, são limitados e parece não haver nenhum efeito benéfico na utilização dessa classe de medicamentos no tratamento da AN[9]. Um estudo que comparou a fluoxetina com placebo, administrados em pacientes anoréxicas em tratamento ambulatorial, após hospitalização e recuperação do peso, indicou um potencial benefício da fluoxetina em prevenir recaídas após recuperação do peso. Contudo, parece não haver boas respostas ao uso dessa classe de antidepressivo na fase aguda da doença[35].

O tratamento ambulatorial segue os moldes da intervenção referida anteriormente, ou seja, deve ter como objetivo a recuperação ponderal, além de envolvimento do paciente em psicoterapia individual e familiar[9]. A principal vantagem desse procedimento é propiciar ao paciente benefícios que façam parte da vida cotidiana, encorajando-o a reintegrar-se em atividades escolares, laborais e sociais.

Uma alternativa intermediária aos modelos de internação hospitalar e tratamento ambulatorial é o regime de hospital-dia ou semi-internação, em que o paciente permanece em ambiente hospitalar supervisionado em média 10 horas por dia, de segunda a sexta-feira, retornando à residência ao fim do dia e durante os finais de semana[25]. Esse modelo terapêutico possibilita que o paciente não se afaste totalmente de seu ambiente e, ao mesmo tempo, oferece a execução de um programa mais bem estruturado[25].

Bulimia nervosa

A maioria dos pacientes com BN deve efetivamente ser tratada em regime ambulatorial, devendo-se reservar a internação para situações-limite, como grave comprometimento do estado físico, risco de suicídio e falhas terapêuticas sucessivas[9,25]. Além de a internação constituir um evento socialmente disruptivo e estigmatizante, o tratamento ambulatorial coloca o paciente em situação em que o controle do seu comportamento é dependente de determinação interna mais do que as regras impostas exteriormente[36]. Uma adequada avaliação clínica e laboratorial deve ser realizada com cuidado particular para os níveis de potássio e função cardíaca. O uso de laxantes, diuréticos, moderadores de apetite e café em excesso, exercício físico com intenções de perder peso e hábito de jejuar devem ser interrompidos imediatamente[9,36].

Diversas abordagens psicoterapêuticas têm sido utilizadas[9,36]. No entanto, modelos de curta duração que utilizam monitoração do comportamento, aconselhamento nutricional, técnicas cognitivo-comportamentais e uso de diário alimentar são os que têm apresentado melhores resultados e têm sido mais empregados[36]. Uma parte essencial do tratamento é a realização do diário de automonitoração, em que devem constar os alimentos ingeridos, os episódios bulímicos e de vômitos, as sensações e os sentimentos experimentados nesses episódios. Esse diário é discutido durante as consultas, servindo para de-

tectar possíveis condicionantes ambientais. Em alguns casos, este é o passo mais importante e terapêutico em si mesmo[25,36].

O aconselhamento da paciente é um passo importante, e devem ser discutidas as consequências médicas, psicológicas e sociais do comportamento bulímico e dos vômitos[25]. É imprescindível alertar sobre a inutilidade do uso de diuréticos e laxantes para a perda de peso, sobre os riscos do uso de anorexígenos, bem como o fato de a prática de jejum prolongado ser uma maneira de facilitar a ocorrência de episódios bulímicos, consequência fisiológica da privação alimentar prolongada[25].

A psicoterapia é essencialmente ativa, pois aborda não apenas aspectos dinâmicos, mas também orienta o paciente com base em questões práticas. O Quadro 4 aponta as recomendações comportamentais para pacientes com BN[25,36].

Quando se propuser a terapia familiar, esta deve obedecer a critérios mais estritos. A orientação deve ser extensiva a todos os membros da família. O aconselhamento familiar tem a intenção de educar a respeito da doença, afastar as ideias de culpa que os pais sempre carregam e orientar para o retorno ao padrão alimentar natural da família[9,36].

Muitos medicamentos têm sido testados no tratamento da BN. Diferentes classes de antidepressivos e estabilizadores do humor têm sido estudadas[9,25]. Em resumo, os antidepressivos são mais eficazes que o placebo na redução dos episódios bulímicos e de manobras purgativas, pois a resposta parece ser semelhante entre classes diversas de antidepressivos. Além disso, esses medicamentos reduzem os episódios bulímicos em 60% dos pacientes, no entanto, apenas 20% dos pacientes tratados apresentam desaparecimento completo desses episódios.

Os medicamentos mais bem estudados são a imipramina e a fluoxetina[34,37]. O topiramato, droga anticonvulsivante e estabilizadora do humor, determina redução em 50% tanto dos episódios bulímicos como dos comportamentos purgativos quando comparado ao placebo (29 e 22%, respectivamente)[9,34]. A associação entre psicoterapia e psicofarmacoterapia apresenta respostas superiores a qualquer uma das intervenções utilizadas isoladamente[37].

Transtorno de compulsão alimentar

De forma breve, o tratamento medicamentoso do TCA objetiva o controle na impulsividade alimentar e inclui basicamente três classes de psicofarmácos: os antidepressivos, os estabilizadores do humor e os promotores de saciedade.

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptura de serotonina, cujo representante mais conhecido é a fluoxetina, é a classe mais bem estudada e parece ser a primeira escolha no tratamento medicamentoso, embora ensaios clínicos de qualidade com sertralina e fluvoxamina revelem-se opções terapêuticas[9,31]. Evidências mais recentes sugerem que o antidepressivo dopaminérgico bu-

Quadro 4. Recomendações terapêuticas e comportamentais para pacientes com bulimia nervosa[25]
Pare para pensar, durante alguns períodos do dia, como você está lidando com seu problema. Algumas das suas técnicas podem estar funcionado bem, outras não. É necessário discutir isso com seu médico
Planeje seus dias antes, logo pela manhã ou na véspera; evite longos períodos não planejados ou sem atividade definida. Planeje antecipadamente o que e o quanto vai comer
Use o diário de comportamento alimentar da maneira mais completa possível
Tente comer sempre acompanhado, nunca só
Não faça nada enquanto estiver comendo, exceto conversar com quem está comendo com você. Não veja televisão, não leia; ouvir música é possível, desde que isso não atrapalhe sua concentração. Concentre-se no que come e mastigue lentamente para saborear a comida
Planeje diariamente suas refeições e seus horários. O esquema usual é de três refeições principais, dois lanches entre as refeições podem ser feitos se bem planejados. Lembre-se: jejuar aumenta o risco de episódios bulímicos
Combine com sua família de não acumular um grande estoque de alimentos e não comprar alimentos que você considera perigosos. Não faça compras com fome, pois você tenderá a comprar mais do que necessita
Carregue o mínimo de dinheiro possível se você costuma comer "demais" fora de casa. Isso pode incluir cheques e cartões de crédito
Identifique os períodos de maior risco e planeje atividades não compatíveis com o comer
Evite o máximo possível áreas "perigosas" como a cozinha entre as refeições. Se necessário, quando sentir dificuldades de controle, saia de casa ou busque atividades alternativas que o mantenha ocupado de maneira saudável
Evite pesar-se com frequência. Se possível, faça isso apenas nas consultas médicas
Faça atividade física regularmente, porém sem exageros e sem objetivo de perder peso
Não ingira bebidas alcoólicas, pois isso pode aumentar seu apetite e facilitar a perda de controle
Reveja sempre as consequências físicas e clínicas que sua doença pode causar. Revise com seu médico os riscos
O controle que você está buscando não é fácil de ser atingido. É necessário trabalhar constantemente. Uma falha não justifica desistir e entregar-se a uma sucessão de falhas. Você perceberá com o tempo que conseguir uma alimentação normal e regrada reforçará seus hábitos de alimentação saudável e facilitará seu controle

propiona pode ser uma escolha para o tratamento do TCA[9,31]. Ensaios clínicos abertos sugerem que a presença comórbida de obesidade torna a sibutramina, agente promotor de saciedade de ação serotoninérgica e noradrenérgica, uma opção de escolha[9,31]. Da mesma forma, o topiramato e a lamotrigina, agentes estabilizadores do humor e anticonvulsivantes, revelam-se uma opção entre os demais medicamentos, favorecendo não somente o controle dos episódios de compulsão alimentar, mas também auxiliando na perda de peso, se necessário[9,31].

Outros distúrbios alimentares

Há outros distúrbios alimentares menos conhecidos e ainda necessitando de mais estudos populacionais controlados citados tanto pela CID-10 como pelo DSM5. A CID-10 traz como outras categorias diagnósticas: AN atípica, BN atípica, hiperfagia associada a outros distúrbios psicológicos, vômitos associados a outros distúrbios psicológicos, pica e perda do apetite associada a outros distúrbios psicológicos[1]. O DSM5 traz novas categorias diagnósticas, como ARFID[2], a pica e o transtorno de ruminação[2], síndrome alimentar noturna[2], transtorno purgativo[2] e os quadros atípicos de AN atípica, BN e TCA[2].

Considerações finais

Apesar de os TA já serem reconhecidos como importantes adoecimentos e ganharem a atenção médica e social na última década, são doenças com descrições médicas históricas de séculos, ou seja, não são transtornos da modernidade. Contudo, o crescente número de publicações sobre o tema e o maior interesse da comunidade sobre esses distúrbios proporcionaram o reconhecimento mais precoce de seus sintomas, tanto pelos colegas médicos como por familiares.

As principais síndromes alimentares reconhecidas são a AN, a BN e o TCA; estas síndromes não podem ocorrer simultaneamente, embora possam apresentar sintomatologia, por vezes, parecida, diferenciando-se por características muito particulares.

Por se tratarem de doenças de etiologia multifatorial, o tratamento deve necessariamente envolver uma equipe multidisciplinar, com psiquiatras, psicólogos e nutricionistas. A associação de psicofarmacoterapia, orientação nutricional e psicoterapia individual e/ou em grupo promove boas respostas terapêuticas nesse processo. Deve-se ainda estar atento às complicações clínicas destas doenças (metabólicas, hidreletrolíticas, gastrintestinais, dermatológicas, desnutricionais) durante toda a evolução do tratamento.

Referências bibliográficas

1. Organização Mundial da Saúde. Classificação Internacional de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington: APA, 2013.
3. Associação Psiquiátrica Americana. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV). Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.
4. Cordás TA, Claudino AM. Transtornos alimentares: fundamentos históricos. Rev Bras Psiquiatria. 2002;3-6.
5. Silverman JA. Historical development. In: Halmi KA (ed.). Psychobiology and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Washington: American Psychiatric; 1992. p.3-17.
6. Beaumont PJV. The history of eating and dieting disorders. Clin Appl Nutr. 1991;1(2):9-20.
7. Parry-Jones B, Parry-Jones WL. Bulimia. An archival review of its history in psychosomatic medicine. Int J Eat Disord. 1991;16:117-32.
8. Pinzon V, Nogueira FC. Epidemiologia, curso e evolução dos transtornos alimentares. Rev Psiq Clin. 2004;31(4):158-60.
9. American Psychiatric Association. Guideline Watch. Practice guideline for treatment of patients with eating disorders. 3rd ed. APA Practice Guidelines; 2012.
10. Mendolicchio L, Maggio G, Fortunato F, Ragione LD. Update on eating disorders: epidemiology, mortality and comorbidity. Psychiatr Danub. 2014;26(Suppl 1):85-8.
11. Klein DA, Walsh T. Eating disorders: clinical features and pathology. Physiol Behav. 2004;81(2):359-74.
12. Striegel-Moore RH, Dohm FA, Kraemer HC, Taylor CB, Daniels S, Crawford PB, et al. Eating disorders in white and black woman. Am J Psychiatry. 2003;160(7):1326-31.
13. Kendler KS. Social support: a genetic-epidemiologic analysis. Am J Psychiatry. 1997;154(10):1398-404.
14. Davies MM, Bekker MH, Roosen MA. The role of coping and general psychopathology in the prediction of treatment outcome in eating disorders. Eat Disord. 2011;19(3):246-58.
15. Morgan CM, Vecchiatti IR, Negrão AB. Etiologia dos transtornos alimentares: aspectos biológicos, psicológicos e socioculturais. Bras Psiquiatr. 2002;24(3):18-23.
16. Cooper Z. The development and maintenance of eating disorders. In: Brownell KD, Fairburn CG (eds.). Eating disorders and obesity: a comprehensive handbook. New York: Guilford; 1995. p. 199-206.
17. Patton GC, Selzer R, Coffey C, Carlin JB, Wolfe R. Onset of adolescent eating disorders: population based cohort study over 3 years. BMJ. 1999;318(7186):765-8.
18. Hsu LK. Can dieting cause an eating disorder? Psychol Med. 1997;27(3):509-13.
19. Welch SL, Doll HA, Fairburn CG. Life events and the onset of bulimia nervosa: a controlled study. Psychol Med. 1997;27(3):515-22.
20. Vierhapper H, Kiss A, Nowotny P, Wiesnagrotzki S, Monder C, Waldhausl W. Metabolism of cortisol in anorexia nervosa. Acta Endocrinol. 1990;122(6):753-8.
21. Gold PW, Gwistman H, Avgerinos PC, Nieman LK, Gallucci WT, Kaye W, et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. N Engl J Med. 1986;314(21):1335-42.
22. Negrão AB, Licinio J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. Arq Bras Endocrinol Metab. 2000;44(3):205-14.
23. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, Brewerton TD, Jimerson DC. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutricional status and potencial role in resistance to weight gain. J Endocrinol Metab. 1997;82:1845-51.
24. Hebebrand J, Blum N, Coners H, Englaro P, Juul A. Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon shot-term weight restoration. Mol Psychiatry. 1997;2:330-4.
25. Cordás TA. Transtornos alimentares. In: Almeida OP, Dractu L, Laranjeira R (eds.). Manual de psiquiatria. Rio de Janeiro: Guanabara-Koongan; 1996. p.186-96.
26. Beumont PJV, George GCW, Smart DE. "Dieters" and "vomiters and purgers" in anorexia nervosa. Psychol Med. 1976;6:617-22.
27. Dupont ME, Corcos M. Psychopathology in eating disorders: new trends. Rev Prat. 2008;58(2):141-3,145-6,148-9.
28. Ruffolo JS, Phillips KA, Menard W, Fay C, Weisberg RB. Comorbidity of body dysmorphic disorder and eating disorders: severity of psychopathology and body image disturbance. Int J Eat Disord. 2006;39(1):11-9.
29. Russel GFM. Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. Psychol Med. 1979;9:429-48.
30. Smink FR, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology, course, and outcome of eating disorders. Curr Opin Psychiatry. 2013;26(6):543-8.
31. Amianto F, Ottone L, Abbate Daga G, Fassino S. Binge-eating disorder diagnosis and treatment: a recap in front of DSM-5. BMC Psychiatry. 2015;15:70.
32. Herman BK, Safikhani S, Hengerer D, Atkins N Jr, Kim A, Cassidy D, et al. The patient experience with DSM-5-defined binge eating disorder: characteristics, barriers to treatment, and implications for primary care physicians. Postgrad Med. 2014;126(5):52-63.
33. Ratnasuruyia RH, Eisler I, Szmukler GI, Russel GFM. Anorexia nervosa: outcome and prognostic factor after 20 years. Br J Psychiatry. 1991;158:495-502.
34. Appolinário JC, Bacaltchuk J. Tratamento farmacológico dos transtornos alimentares. Rev Bras Psiquiatr. 2002;24(3):54-9.
35. Kaye WH, Nagata T, Walsh BT, Flater SR. Does fluoxetine augment the inpatient treatment of anorexia nervosa? Am J Psychiatry. 1998;155:548-51.
36. Brambilla F, Draisci A, Peirone A, Brunetta M. Combined cognitive-behavioral, psychopharmacological and nutritional therapy in eating disorders. Neuropsychobiology. 1995;32(2):64-7.
37. Whittal ML, Agras WS, Gould RA. Bulimia nervosa: a meta-analysis of psychosocial and pharmacological treatments. Behav Ther. 1999;30:117-35.

Obesidade e Comorbidades 8

Priscila Sala
Paula Pessin Fábrega Branisso
Claudia Pinto Marques Souza de Oliveira
Dan Linetzky Waitzberg

SUMÁRIO

Introdução e definições

A obesidade é considerada atualmente um dos maiores problemas mundiais de saúde pública, por estar associada a grande morbidade e elevação da mortalidade. Considerada por longo tempo uma desordem comportamental, vem sofrendo recentemente uma revisão de conceitos, com base em descobrimento de substâncias envolvidas na regulação de fome, saciedade e gasto energético. Caracteriza-se pelo acúmulo de tecido adiposo, resultante do desequilíbrio entre consumo e gasto energéticos. É uma doença crônica, complexa e multifatorial, cujas estratégias de tratamento estão sendo amplamente estudadas.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o índice de massa corporal (IMC) é o critério mais amplamente utilizado para classificação do grau de obesidade, pois fornece uma medida de peso relativo, ajustado para a altura (IMC = peso kg/altura m^2), que permite comparações entre populações[1]. Essa classificação é útil na identificação de indivíduos com maior risco de morbidade e mortalidade (Tabela 1). Conforme dados provenientes das tabelas de seguros de vida, a faixa do IMC classificada como normal coincide com o mais baixo nível de mortalidade, a qual aumenta com faixas de IMC acima de 25 kg/m^2 e, mais drasticamente, acima de 27 kg/m^2[2]. Pacientes com IMC já na faixa de sobrepeso requerem vigilância de comorbidades.

Tabela 1. Dados adaptados de publicação do NIH 2000

Descrição	IMC (kg/m^2)	Classificação da obesidade	Risco de comorbidade
Abaixo do peso	< 18,5		
Normal	18,5 a 24,9		Baixo
Sobrepeso	25,0 a 26,9		Moderado
	27,0 a 29,9		Alto
Obesidade	30,0 a 34,9	Grau I	Muito alto
	35,0 a 39,9	Grau II	Extremamente alto
Obesidade extrema	≥ 40	Grau III	Extremamente alto

A fragilidade desta classificação encontra-se principalmente em indivíduos musculosos ou pacientes portadores de doenças que acarretam acúmulo de líquidos, como hepatopatias, cardiopatias e nefropatias crônicas, classificando erroneamente esses pacientes como obesos.

Dados epidemiológicos

A prevalência de obesidade e sobrepeso no mundo vem aumentando de modo significativo. A população mundial de indivíduos saltou de 857 milhões, em 1980, para 2,1 bilhões, em 2013[3].

A porcentagem de pessoas com IMC > 25 kg/m² aumentou em homens de 28,8%, em 1980, para 36,9%, em 2013, e em mulheres, de 29,8 para 38%, no mesmo período. Esse aumento foi mais expressivo em crianças e adolescentes, principalmente em países desenvolvidos, mostrando dados de 23,8% em meninos e 22,6% em meninas[3]. Os dados brasileiros evidenciados nesse estudo estão demonstrados na Tabela 2.

No Brasil, os dados fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)/Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009, mostram que a evolução da obesidade é ascendente em todas as idades a partir dos 5 anos. Em crianças entre 5 a 9 anos e em adolescentes, a frequência de excesso de peso, que vinha aumentando modestamente até o final da década de 1980, praticamente triplica nos últimos 20 anos, alcançando entre um quinto e um terço dos jovens. Em adultos, o excesso de peso vem aumentando continuamente desde meados da década de 1970 e, no momento, é encontrado em cerca de metade dos brasileiros.

Comparando os resultados da POF 2008-2009 com os da POF 2002-2003, a frequência de pessoas com excesso de peso aumentou em mais de um ponto percentual ao ano, o que indica que, em cerca de dez anos, o excesso de peso poderia alcançar dois terços da população adulta do Brasil, magnitude idêntica à encontrada na população dos Estados Unidos. Projeção semelhante é apontada pelos inquéritos telefônicos anuais realizados, desde 2006, pelo Ministério da Saúde pelo Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel, 2010) em todas as capitais e no Distrito Federal.

Tabela 2. Distribuição de obesidade segundo dados brasileiros de acordo com o gênero

Meninos < 20 anos		Homens > 20 anos	
Sobrepeso	Obesidade	Sobrepeso	Obesidade
22%	6,8%	52,5%	11,7%
Meninas < 20 anos		**Mulheres > 20 anos**	
Sobrepeso	Obesidade	Sobrepeso	Obesidade
24,3%	7,6%	58,4%	20,6%

Fonte: adaptada de Ng et al.[3].

Mecanismos de regulação de fome, saciedade e gasto energético

O peso corporal é regulado por componentes endócrinos e neurológicos, que influenciam os braços efetores da ingestão e dispêndio de energia. A antiga noção de tecido adiposo como um simples depósito para o armazenamento de gordura foi suplantada. Sabe-se atualmente que o tecido adiposo é um órgão endócrino ativo que produz ácidos graxos livres, hormônios e citocinas, como leptina, resistina, vinfastina, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF-alfa), fator ativador da inibição do plasminogênio, angiotensinogênio, entre outros[4]. Algumas dessas substâncias produzidas pelos adipócitos participam da regulação do peso corporal e da gênese de comorbidades.

Leptina

A leptina foi descoberta em 1994, quando o gene responsável pela obesidade de camundongos ob/ob foi clonado. Esses camundongos (ob/ob) deficientes em leptina eram obesos e hiperfágicos[5]. A leptina é um produto do gene ob, e é predominantemente secretada pelos adipócitos, sendo seu nível sérico proporcional à quantidade de gordura corporal. O nível circulante de leptina é pulsátil, com picos durante a noite. Ela exerce um efeito anorexigênico, via núcleo arqueado hipotalâmico (NAH), resultando na redução da ingestão de alimentos e no aumento do gasto energético[6].

Os obesos apresentam níveis elevados de leptina, apesar do excesso de tecido adiposo. Esse fato é decorrente da resistência à leptina, o que reduz sua aplicabilidade clínica no tratamento da obesidade[6].

Adiponectina

A adiponectina é uma adipocina anti-inflamatória produzida pelo tecido adiposo, considerada um dos poucos sensibilizadores de insulina de origem adipocitária. Seus níveis estão inversamente relacionados à adiposidade e à resistência à insulina. A adiponectina oxida ácidos graxos, reduz a gliconeogênese e inibe a inflamação. Seus níveis elevam-se com a redução do peso corporal[7].

Vários hormônios secretados no trato gastrointestinal são considerados sinais que alteram a ingestão alimentar e participam na regulação do peso corporal. Esses hormônios também são alvos de estudos para o desenvolvimento de drogas com uso terapêutico potencial antiobesidade. Entre os sinais de saciedade, ou seja, que sinalizam que já se comeu o suficiente, estão colecistoquinina (secretada no duodeno e jejuno), polipeptídeo pancreático (liberado pelo pâncreas após as refeições), polipeptídeo YY (PYY), oxintomodulina e o *glucagon likepeptide-1* (GLP-1), liberados em outras regiões do intestino delgado e até pelo cólon. Esses hormônios influenciam a motilidade gastrointestinal, o esvaziamento gástrico, a secreção exócrina e também aumentam a secreção de insulina[6]. Além desses hormônios envolvidos na sinalização da saciedade, há um dos mais estu-

dados hormônios que provocam fome, a grelina. Identificada em 1999, a grelina é sintetizada pelas células endócrinas do trato gastrointestinal (predominantemente no fundo gástrico) e desempenha ações orexigênicas, estimulando o consumo alimentar[6,8]. Estudos em humanos identificaram picos plasmáticos nos níveis de grelina no período pré-prandial e no jejum e declínio de seus níveis após uma refeição, sugerindo que exerça um papel na iniciação das refeições[8]. O aumento pré-prandial deve desencadear o desejo de comer, enquanto o aumento dos níveis com a restrição alimentar em longo prazo pode contribuir com a fome e outras adaptações que acompanham o balanço negativo, com o objetivo de reverter o estado de déficit energético. A grelina também exerce efeitos locais, estimulando o esvaziamento gástrico e reduzindo a secreção ácida gástrica. Esses achados são consistentes com um papel para a grelina na regulação de longo prazo do peso corporal em humanos.

A principal região cerebral envolvida na integração desses sinais periféricos é o hipotálamo. O núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo recebe estímulos de outras partes do cérebro e da circulação sanguínea, regulando o consumo alimentar e o gasto energético. Existem dois tipos de neurônios no ARC que se projetam ao núcleo paraventricular (PVN) e à área hipotalâmica lateral (LHA): um com ações orexígenas [neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao gene Agouti (AgRP)], e outro com ações anorexígenas [hormônio estimulador melanocítico-alfa (alfa-MSH) e *cocaine and amphetamine-regulated transcript* (CART)][6,8]. Tipicamente, quando um é ativado, o outro é inibido. Esses neurônios hipotalâmicos são responsivos aos sinais circulantes de fome e saciedade, como grelina, colecistoquinina e PYY e também modulados por sinais de estoque de energia corporal de longo prazo, como leptina e insulina[6,8].

A diminuição da massa adiposa (perda de peso) acarreta redução das concentrações de leptina e insulina e este fato é percebido pelo ARC, causando supressão dos neurônios anorexígenos e estímulo dos orexígenos. Por outro lado, a grelina modula estas vias pela ativação dos neurônios NPY/AGRP, que provocam fome. O balanço final desses sinais resulta em aumento da ingestão alimentar com diminuição do gasto energético, levando ao armazenamento de tecido adiposo.

Do núcleo arqueado, os neurônios se projetam para outros núcleos hipotalâmicos, que coordenam os impulsos para a alimentação e o metabolismo energético, além de áreas controladoras da emoção, com integração também com eixos endócrinos e sistema nervoso simpático[9]. O hipotálamo integra esses sinais periféricos e centrais e exerce controle homeostático sobre a ingestão de comida, gasto energético basal e sistemas endócrinos. Todos os sistemas integrados são responsáveis pela fina regulação de um peso corporal estável.

Doenças associadas à obesidade

O excesso de peso está relacionado a inúmeras complicações, cuja gravidade muita vezes é diretamente proporcional ao grau de obesidade, e que levam à redução da qualidade de vida e ao aumento dos custos em saúde pública. Algumas dessas complicações estão mais bem descritas no Quadro 1.

Diabete melito tipo 2

Há uma forte associação entre obesidade e diabete melito tipo 2 (DM2), sendo usado hoje o termo diabesidade[10]. De fato, a obesidade pode ser considerada o mais importante fator ambiental do diabetes. Em estudos epidemiológicos incluindo muitas regiões geográficas, etnias e culturas, demonstrou-se correlação acentuada entre a prevalência de diabetes e sobrepeso[11]. Dados brasileiros mostram que 75% dos diabéticos tipo 2 têm sobrepeso e um terço deles são obesos[12].

Mesmo em um nível de obesidade de leve a moderada já se observa aumento do risco do desenvolvimento de diabetes em 10 vezes. No estudo de Framingham[13], as mulheres no quintil superior de peso tiveram probabilidade quatro vezes maior de desenvolver intolerância à glicose quando comparadas as do quintil inferior. A obesidade associa-se também com hiperinsulinemia, tendo uma correlação positiva com a massa de gordura corporal. Por outro lado, a hiperinsulinemia na obesidade, tanto basal quanto após estímulos, demonstra que está presente resis-

Quadro 1. Comorbidades associadas com obesidade

Sistema	Sinais, sintomas ou doença
Cardiovascular	Doença arterial coronariana, hipertrofia ventricular esquerda, *angina pectoris*, arritmia ventricular, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular encefálico, edema de membros inferiores, veias varicosas, doença hemorroidária, doença tromboembólica
Respiratório	Apneia obstrutiva do sono, hipoventilação alveolar, policitemia secundária, hipertrofia ventricular direita
Gastrointestinal	Refluxo gastroesofágico, esofagite de refluxo, colelitíase, esteatose hepática, cirrose hepática
Endocrinometabólico	Diabete melito tipo 2, gota (hiperuricemia), dislipidemias, síndrome dos ovários policísticos
Renal	Proteinúria, trombose de veia renal
Pele	Estrias, *acantose nigricans*, hirsutismo, intertrigo, calo plantar, papilomas múltiplos
Musculoesquelético	Osteoartrose, lombalgia, agravamento de defeitos posturais
Sexual e reprodutor	Complicações obstétricas, irregularidade menstrual, ciclos anovulatórios, fertilidade diminuída
Gerais	Neoplasias de endométrio, vesícula, mama, próstata e cólon, transtornos psiquiátricos (maior suscetibilidade), perda de mobilidade

tência ou insensibilidade à insulina, manifestada pela resistência tecidual no músculo e no fígado, captação diminuída de glicose nos tecidos periféricos e produção aumentada de glicose hepática; a sensibilidade do tecido adiposo permanece alta e possivelmente os nutrientes são assim desviados para este tecido para armazenamento.

Doença cardiovascular

Estudos prospectivos de morbidade e mortalidade cardiovasculares mostram uma associação com obesidade. Estudos com controle do tabagismo mostram a mais baixa mortalidade na categoria mais magra de peso. O efeito da obesidade sobre a doença cardiovascular nem sempre foi independente, de modo geral, envolveu exacerbações de outros riscos, como hipertensão, diabetes e dislipidemia. Essa observação não é surpreendente porque os valores de pressão arterial, lipídios sanguíneos e glicemia aumentam substancialmente com o peso. No estudo de Framingham[13] foi bem quantificado que, para cada elevação de 10% no peso relativo, a pressão arterial sistólica aumenta 6,5 mmHg, o colesterol plasmático eleva-se 12 mg/dL e a glicemia de jejum sobe 2 mg/dL. As evidências indicam que a obesidade que ocorre em idade mais precoce, 20 aos 40 anos, tem maior influência sobre a doença cardiovascular que obesidade de início mais tardio[13].

Dislipidemia

A hipertrigliceridemia pode estar relacionada à resistência insulínica e consequentemente à hiperinsulinemia da obesidade, que aumenta a síntese e secreção hepática de triacilgliceróis. Além disso, como as concentrações de ácidos graxos livres (AGL) estão elevadas na obesidade, a captação hepática aumentada de AGL pode aumentar a taxa de secreção de triacilgliceróis. Apesar de esta produção aumentada de triacilgliceróis, a concentração em pacientes obesos é muitas vezes normal ou ligeiramente elevada. Considerando que a atividade da lipase lipoproteica está elevada na obesidade e eleva-se ainda mais depois da perda de peso, é possível que esta atividade aumente a remoção de lipoproteína de muito baixa intensidade (VLDL) nos tecidos periféricos. Depois da redução de peso, o triacilglicerol plasmático que estava alto tende a cair. Essa alteração associa-se com produção diminuída de VLDL-triacilgliceróis e a redução da insulina em famílias que portam o caráter hiperlipidemia combinado, os parentes obesos tendem a manifestar altas concentrações de VLDL, enquanto os parentes não obesos mostram lipoproteínas de baixa densidade (LDL) elevadas[11].

No que se refere ao colesterol, menos evidências existem de seu aumento na obesidade. Foram mostradas correlações apenas marginalmente significativas. A lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol está geralmente baixa na obesidade e, em virtude disto, a relação LDL:HDL é elevada, o que aumenta o risco de doença arterial coronariana (DAC). Baixas concentrações de HDL colesterol são um fator de risco para DAC, independentemente da concentração de LDL colesterol. Embora as concentrações de LDL colesterol possam ser normais, a qualidade das partículas é diferente. Pessoas com resistência insulínica tendem a ter pequenas partículas densas de LDL, as quais são consideravelmente mais aterogênica que as partículas maiores, aumentando o risco de DAC[11].

Hipertensão

A elevação da pressão arterial é uma condição comum na obesidade. As causas da associação não são claras, porém a relação entre ganho de peso e pressão arterial aumentada está bem documentada. Em pacientes hipertensos, a redução de peso reduz a pressão arterial e a recuperação do peso eleva a pressão. A queda da pressão arterial associa-se com diminuição do volume sanguíneo, do débito cardíaco e da atividade simpática.

A insulina pode desempenhar um papel importante na hipertensão da obesidade, porque alterações na concentração de insulina plasmática podem afetar o transporte de sódio no rim humano. A insulina reduz a excreção de sódio independentemente de alteração na glicose plasmática. A natriurese ocorre durante o jejum ou dietas hipocalóricas, quando as concentrações de insulina caem e antinatriurese ocorre com a realimentação, quando as concentrações de insulina sobem novamente[11].

Alterações no sistema pulmonar

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (Saos) é uma comorbidade muito frequente e pouco diagnosticada em obesos. Alguns autores a consideram como um dos componentes da síndrome metabólica (SM)[14,15]. A Saos é diagnosticada por um índice de apneia-hipopneia (AIH) ≥ 5 em um exame de polissonografia[15]. Um AIH > 15 é um fator independente para SM[14].

A Saos está relacionada a consequências cardiovasculares e metabólicas desfavoráveis. As manifestações cardiovasculares consistem em: dispneia aos esforços, edema de membros inferiores, palpitações decorrentes de arritmias atriais paroxísticas e hipertensão pulmonar. Além das manifestações clínicas há a alteração na microvasculatura, gerando um ambiente pró-inflamatório e aterogênico. A sequência de episódios intermitentes de hipóxia e hiperventilação leva ao aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) e citocinas inflamatórias. Esse ambiente inflamatório resulta em remodelamento vascular, aterosclerose e, eventualmente, em insuficiência cardíaca.

Durante os episódios de apneia há aumento importante da pressão intratorácica que é transmitida para o coração e grandes vasos, acarretando aumento da pós-carga no ventrículo esquerdo, resultando em disfunção diastólica[15].

A Saos está relacionada também ao aumento da resistência à insulina e à intolerância à glicose. Os distúrbios do sono resultam em ativação do sistema nervoso simpático, que leva ao aumento da lipólise, gliconeogê-

nese e glicogenólise. Além de elevar hormônios contrarreguladores da insulina, como o hormônio do crescimento (GH), glucagon e cortisol[15].

Há outra entidade relacionada à Saos e à obesidade chamada síndrome da hipoventilação da obesidade (SHO), que é sinônimo da síndrome de Pickwick. É caracterizada por IMC > 30 kg/m², hipercapnia diurna inexplicada (PCo² > 45 mmHg) e distúrbio do sono. Os pacientes apresentam estigmas de insuficiência respiratória hipercápnica crônica, como pletora facial, policitemia secundária, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. Esses pacientes geralmente apresentam um AIH > 50 e IMC > 40 kg/m².

Doença da vesícula biliar

O risco da doença vesicular biliar aumenta à medida que a obesidade aumenta, e sua incidência é maior em mulheres do que em homens. Um reservatório de gordura corporal aumentado associa-se com certas condições que predispõem os indivíduos à formação de cálculos biliares. Há supersaturação do colesterol na bile e excreção biliar aumentada de colesterol. Hipomotilidade da vesícula também ocorre, permitindo acúmulo e nucleação de cálculos. Como resultado, há o aumento da formação de cálculos de colesterol[11].

Doença hepática gordurosa não alcoólica

O excesso de tecido adiposo, sobretudo o visceral, está relacionado ao maior aporte de AGL aos diversos órgãos, com ênfase no fígado, musculoesquelético e cardíaco. Essa característica de desencadear acúmulo de AGL no fígado resulta na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), a hepatopatia mais frequente em indivíduos obesos. A frequente coexistência de obesidade e DHGNA faz com que alguns autores a descrevam como a manifestação hepática da SM (dislipidemia, hipertensão, aumento da circunferência abdominal e alteração glicêmica)[16], sendo esta atualmente a hepatopatia crônica mais frequente nos países ocidentais[17]. A DHGNA é definida como evidência de esteatose hepática, seja por imagem ou histologia, excluindo-se causas secundárias de acúmulo de gordura hepática. As causas secundárias mais comuns são: consumo excessivo de álcool, hepatite C, doença de Wilson, lipodistrofia, desnutrição, nutrição parenteral prolongada, abetalipoproteinemia e medicações (amiodarona, metotrexato, tamoxifeno, corticosteroides, ácido valproico e terapia antirretroviral)[18].

A DHGNA engloba esteatose, esteato-hepatite (EHNA), cirrose e hepatocarcinoma. A apresentação clínico-laboratorial pode ser silenciosa ou presente pela elevação de enzimas hepáticas, dor discreta em hipocôndrio direito e indisposição. O diagnóstico pode ser sugerido por elevação de transaminases ou alterações ecográficas possivelmente compatíveis com depósito de gordura, porém a análise histológica hepática ainda é o padrão-ouro para o diagnóstico.

A esteatose hepática (EH) é definida histologicamente como a deposição macro e microvesicular de triglicerídeos nos hepatócitos (> 5% dos hepatócitos ou do peso hepático) na ausência de consumo abusivo de álcool. Estudos mostram que a EH está presente em mais de 60% dos obesos em geral e 90% dos obesos grau 3[19].

A esteato-hepatite (EHNA) é definida por esteatose associada à lesão dos hepatócitos. As alterações mais características são: inflamação e balonização hepatocelular. Além dessas alterações, podem ser observadas megamitocôndrias, corpos de Mallory-Denk e células espumosas. Uma das hipóteses para as alterações mitocondriais seria o aumento do estresse oxidativo, que resultaria em alterações no citoesqueleto celular como balonização dos hepatócitos e corpúsculos de Mallory-Denk[20]. Cerca de 2 a 3% da população geral tem EHNA[21]. A taxa de progressão de esteatose para EHNA em obesos é de 19%, já em indivíduos com obesidade grau 3 esta progressão chega a 50%[22]. A EHNA pode evoluir com graus de fibrose, e é possível que progrida para cirrose e carcinoma hepatocelular.

A prevalência de DHGNA é de 20% da população geral, sendo maior em idosos, sexo masculino, obesos e diabéticos. Estudos com diabéticos observaram a prevalência de 65%, já em obesos submetidos à cirurgia bariátrica, a prevalência foi superior a 90%[23]. Dados brasileiros, de um estudo com pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, realizado pelo HCFMUSP, observaram que 33% dos pacientes tinham esteatose hepática e 67% esteatohepatite, sendo que 5,5% já apresentavam cirrose[9].

Definição e diagnóstico da síndrome metabólica

A SM é caracterizada por um conjunto de fatores que aumentam o risco de doenças cardiovasculares, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina. Destaca-se a sua importância do ponto de vista epidemiológico, pois é responsável pelo aumento da mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes[1].

Existem diferentes critérios de diagnóstico para SM definidos por diversas organizações, entre elas: OMS, National Cholesterol Evaluation Program for Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP-III), European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e International Diabetes Federation (IDF).

Pela sua simplicidade e praticidade, o critério da NCEP-ATP-III (Quadro 2) é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). A I-DBSM recomenda que para os componentes – pressão arterial e triglicerídeos –, o uso de medicação anti-hipertensiva ou hipolipemiantes, assim como diagnóstico prévio de diabetes, preencham os critérios específicos[1].

Quadro clínico

Aspectos da avaliação clínica do paciente obeso estão resumidos no Quadro 3.

Quadro 2. Critério para síndrome metabólica NCEP-ATP III
Presença de três ou mais componentes
Obesidade central caracterizada pela circunferência abdominal CA em homens > 102 cm e em mulheres > 88 cm
Triglicérides ≥ 150 mg/dL
HDL ≤ 40 mg/dL em homens e HDL ≤ 50 mg/dL em mulheres
Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL
Pressão arterial ≥ 130 x 85 mmHg

Quadro 3. Avaliação clínica do paciente obeso
Anamnese: a anamnese bem conduzida pode definir o sucesso terapêutico Deve-se obter informações como: ▪ Histórico de peso ▪ Idade de início da obesidade ▪ Fatores desencadeantes de ganho de peso, como cessação de tabagismo, imobilização, gestação, menopausa ▪ Histórico profissional ▪ Rotina diária – inclusive detalhando hábitos alimentares e de atividade física, como: quantas refeições faz por dia, se come sozinho, se sente fome, repete pratos, qual é a refeição mais consistente do dia, se costuma pular refeição, se omite o café da manhã, se existe alguma intolerância a algum alimento, tipo de alimentos de costume ▪ Histórico de transtornos psicológicos – a prevalência de transtornos ansiosos e depressivos é maior na população obesa e isso deve ser identificado e tratado como parte do processo ▪ Uso de laxantes, diuréticos ▪ Medicamentos, suplementos – particular atenção deve ser dada ao uso de laxantes, diuréticos, hormônios e suplementos nutricionais, principalmente em pacientes que vêm tentando emagrecer há médio e longo prazos e não são bem-sucedidos. Algumas drogas podem contribuir para o ganho de peso, como hormônios esteroides, antidepressivos (tricíclicos), antipsicóticos (fenotiazinas e butirofenonas), anticonvulsivantes (valproato e carbamazepina) e hipoglicemiantes (insulina, sulfanilureias e tiazolidinedionas)
Exame físico: ▪ Avaliação do grau e da distribuição de gordura corporal: IMC, circunferência de cintura e quadril ▪ Estado nutricional ▪ Sinais de causas secundárias de obesidade (estrias, giba e *acantose nigricans*) ▪ Pressão arterial e frequência cardíaca ▪ Circunferência do pescoço
Investigação complementar ▪ Análises laboratoriais: glicemia, insulina, ácido úrico, lipidograma, TSH e T4 livre ▪ Outras investigações, dependendo do contexto clínico: cortisol livre urinário ou cortisol salivar noturno, ECG, radiografia de tórax, ecocardiograma, prova de função pulmonar, polissonografia
Identificação de doenças associadas à obesidade – comorbidades
Distribuição de tecido adiposo

Existem dois tipos de distribuição de gordura corpórea: abdominal central (obesidade androide) e gluteofemoral (obesidade ginoide). A distribuição anatômica da gordura corporal também exerce influência em fatores associados à saúde, estando a obesidade central associada a maiores riscos e aumento da mortalidade[24,25]. Os adipócitos viscerais apresentam várias diferenças em relação aos adipócitos periféricos: as células da gordura abdominal central são maiores, têm baixa capacidade de proliferação e diferenciação, baixa sensibilidade insulínica e são altamente lipolíticas. Essas diferenças explicam seu potencial diabetogênico, aterogênico, pró-trombótico e pró-inflamatório[26,27].

A quantidade de gordura abdominal pode ser estimada pela medida da circunferência da cintura (cm). Segundo a IDF, uma circunferência de cintura > 94 cm em homens e > 80 cm em mulheres é considerada obesidade central (estes valores são específicos para cada etnia). Esta medida é um indicador útil de risco clínico, principalmente para hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM2 ou dislipidemia[1].

Estratégias dietéticas

O alto consumo de carne vermelha, batata frita e ovos (dieta ocidental) com baixa ingestão de fibras, verduras e vinhos (dieta mediterrânea) está fortemente associado ao desenvolvimento da SM[28].

Um déficit no balanço energético de 500 a 600 kcal/dia deve resultar em perda de peso de 0,5 a 1 kg/semana, dependendo do peso inicial e do estágio do tratamento[29]. Como a obesidade resulta da ingestão energética excedendo o gasto energético, intuitivamente, para perda de peso, a ingestão energética deve ser menor que o gasto energético e deveria se esperar que a composição de macronutrientes da dieta exercesse pouco ou nenhum efeito. Porém, nos últimos anos, observações epidemiológicas e experimentais mostraram efeitos benéficos na modificação de nutrientes das dietas.

A adoção de um plano alimentar saudável é útil no tratamento clínico da SM. Segundo a I-DBSM, até 50 a 60% das calorias totais do dia devem ser por conta de carboidratos. A recomendação de fibras totais é 20 a 30 g/dia. Selecionar alimentos integrais ou minimamente processados com baixo índice glicêmico é importante para o controle da glicemia nesses pacientes[30].

A quantidade de gorduras totais da dieta deve ser entre 25 e 35% do total das calorias diárias. Devem ser evitados alimentos gordurosos em geral como carnes, embutidos, frituras, gordura de côco, molhos, cremes e doces ricos em gordura e alimentos refogados e temperados com excesso de óleo ou gordura. A recomendação de ácidos graxos saturados (AGS) é < 10% das calorias totais, enquanto que a recomendação de ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), como o ômega 3, é de até 10% das calorias totais. Quanto aos ácidos graxos monoinsaturados (AGMI), a recomendação é de no máximo 20% das calorias totais diárias. O azeite de oliva possui 77% de AGMI e seu consumo é recomendado na dieta mediterrânea, útil

na prevenção e no tratamento da SM. Pacientes portadores de SM devem evitar o consumo de alimentos ricos em colesterol, ingerindo < 300 mg/dia, principalmente em condições de hipercolesterolemia[30].

A recomendação proteica é de 0,8 g a 1 g/kg peso atual/dia ou 15% do total de energia diária. Indica-se o consumo de carnes magras, pois alguns tipos de carnes vermelhas são ricos em gorduras. Pacientes com diabetes descompensado podem progredir para insuficiência renal, nesse caso, a recomendação proteica deve ser a mínima estabelecida[30].

A recomendação de vitaminas e minerais é a mesma de um paciente saudável, entretanto, o plano alimentar deve recomendar o consumo diário de duas a quatro porções de frutas, sendo pelo menos uma rica em vitamina C (frutas cítricas) e de três a cinco porções de hortaliças cruas e cozidas. Recomenda-se, sempre que possível, dar preferência aos alimentos integrais[30]. Vale ressaltar ainda, que o paciente obeso é muitas vezes desnutrido por consumir calorias "vazias" e, portanto, pode apresentar deficiências de algumas vitaminas e minerais devendo ser suplementado. Principalmente em pacientes hipertensos, o consumo de sal deve ser limitado a 6 g/dia. Devem ser evitados os alimentos processados, como embutidos, conservas, enlatados e defumados[30].

Dieta mediterrânea e síndrome metabólica

A dieta mediterrânea caracterizada pelo alto consumo de frutas, vegetais, legumes, nozes, sementes e cereais, pela utilização de alimentos frescos, óleo de oliva, moderada ingestão de vinho (especialmente o tinto) junto com as refeições, consumo de peixes e frutos do mar frescos, consumo moderado de ovos, carnes vermelha e alimentos processados. Esse padrão alimentar está associado a menor risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, obesidade e DM2 e não é considerado uma dieta da moda[31].

A dieta mediterrânea e a dieta com baixo consumo de gordura diminuem o risco de desenvolvimento da obesidade, pelo alto consumo de fibras e pelo baixo consumo energético[32]. Entretanto, a dieta mediterrânea apresenta outras vantagens que podem prevenir a dislipidemia, entre elas, a qualidade dos lipídeos, com baixo conteúdo de colesterol e alto conteúdo de AGMI.

Dietas ricas em AGMI estão associadas com melhora da glicemia, aumento da oxidação lipídica pós-prandial, aumento da termogênese induzida pelos alimentos e, portanto, aumento do gasto energético[33,34]. Além disso, o aumento do consumo de alimentos ricos em fibras e de baixa densidade energética contribui para o aumento da saciedade.

Em estudo clínico multicêntrico e randomizado, o PREDIMED (Prevenção com o uso da dieta mediterrânea) comprovou a eficácia da dieta mediterrânea na prevenção primária da doença cardiovascular. Foram recrutados 1.224 participantes que deveriam consumir uma dieta segundo o padrão mediterrâneo com adição de 30 g de nozes por dia ou 1 litro de azeite de oliva por semana, a dieta mediterrânea com adição de 30 g de nozes ao dia levou à diminuição da prevalência da SM. A utilização da dieta mediterrânea, quando comparada com uma dieta tradicional hipogordurosa, também protege contra os danos oxidativos e reduz os fatores de risco cardiovasculares[35].

Dieta DASH e síndrome metabólica

A orientação nutricional do paciente com SM pode ser feita pelo padrão alimentar preconizado pelo estudo DASH (Dietary Approachs to Stop Hypertension), que encontrou benefícios no controle da pressão arterial, inclusive de pacientes fazendo uso de medicamentos anti-hipertensivos[36,37].

A dieta DASH estimula o consumo de frutas, verduras, alimentos integrais, leite desnatado e derivados, redução na quantidade de gorduras totais, saturadas e de colesterol, maior quantidade de fibras, potássio, cálcio e magnésio. Quando se associa a esta dieta uma redução no consumo de sal, os benefícios são ainda mais evidentes[36,37].

Em pacientes obesos, a adoção da dieta DASH melhorou a hipertensão arterial. Em uma variação da dieta DASH com teor reduzido de calorias houve perda de peso e melhora no perfil metabólico de pacientes com SM[29,38]. A inclusão da dieta DASH como parte básica de um plano dietético hipocalórico pode levar a melhora significativa de mais de 50% na sensibilidade à ação da insulina[29,38]. A recomendação diária preconizada na dieta DASH é de oito porções de grãos e cereais, quatro a cinco porções de frutas, quatro a cinco porções de vegetais, duas a três porções de laticínios desnatados e duas porções de carnes magras[37].

Intervenções dietéticas, como o das dietas mediterrânea e DASH, podem ser efetivas na redução da incidência da SM ao melhorar variáveis inflamatórias e outras disfunções da SM, independentemente da perda de peso[29,38]. Adiciona-se aos benefícios da dieta mediterrânea a maior influência no controle glicêmico do que o oferecido por uma dieta com baixo teor de carboidratos[28]. Por sua vez, a dieta DASH, indicada para combater a hipertensão, também têm se mostrado efetiva no tratamento de outras disfunções da SM, reforçando ainda mais o poder benéfico da dieta mediterrânea e DASH no controle da SM[28,39,40].

Essas evidências conduziram muitos pesquisadores a questionar quais elementos específicos dessas dietas seriam benéficos na prevenção e no tratamento da SM. Ambas são ricas em fitoquímicos e micronutrientes que tem forte ação no controle da doença. Alguns aspectos individuais dessas dietas já são usados para prevenir e tratar a SM, e essa modalidade vem sendo conhecida como medicina alternativa complementar [do inglês *complementary alternative medicine* (CAM)][39].

Peixes e ácidos graxos poli-insaturados ômega-3

Os ácidos graxos ômega-3 fazem parte do grupo de nutrientes capazes de modular a resposta imunológica e

inflamatória sistêmica e estão associados, principalmente, com a diminuição da intensidade da resposta inflamatória. Além disso, os ômega-3 reduzem os níveis de triglicerídeos pela diminuição da síntese e secreção hepática de VLDL-colesterol e depuração dos quilomícrons. Os níveis de HDL-colesterol não são significantivamente alterados pelos ácidos graxos ômega-3, mas os níveis de LDL-colesterol não aterogênico podem ser levemente elevados[39]. As fontes alimentares dos dois principais ácidos graxos ômega-3 (ácido eicosapentaenoico [EPA] e ácido docosa-hexaenoico [DHA]) podem ser encontradas em peixes de água fria, como a cavala, o salmão e o bacalhau[39].

O aumento da ingestão de peixe e a suplementação alimentar específica de ômega-3 são frequentemente utilizados no tratamento da SM. Pacientes com hipertrigliceridemia basal (níveis entre 500 e 2.000 mg/dL) que consumiram 4 g de suplemento de ômega-3 tiveram redução de 45% na concentração de triglicerídeos, 32% de redução nos níveis de VLDL-colesterol e redução do colesterol total de 13%. Níveis séricos de HDL e LDL colesterol aumentaram 13 e 31%, respectivamente[40]. As evidências para suplementação com ômega-3 no tratamento da dislipidemia são fortemente positivas, porém sua utilização no tratamento dos outros componentes da SM é menos consistente.

Em pacientes com DM2, a suplementação de ácidos graxos ômega-3 não modificou o controle glicêmico e os níveis basais de insulina de jejum[34]. Não houve melhora nos resultados do HOMA-IR (modelo de avaliação da resistência à insulina) ou na função das células beta[41,42]. Em resumo, suplementação de 4 g de ácidos graxos ômega-3 tem efeito benéfico no perfil lipídico. Porém, os indivíduos devem ser aconselhados a tomar suplementos puros de ômega-3 para garantir que estejam recebendo EPA e DHA. O consumo de peixe pode ajudar na redução da pressão arterial e, eventualmente, na perda de peso, embora esta perda não pareça ser mediada pela ação dos ácidos graxos ômega-3[39,40,42].

Óleo de linhaça

Óleo de linhaça é rico em ácidos graxos essenciais, especialmente o ácido alfalinolênico. Apesar de ser membro do grupo dos ácidos graxos ômega-3, esse ácido graxo não pode ser facilmente convertido em EPA e DHA. Benefícios da suplementação com óleo de linhaça podem, portanto, ser menores do que os benefícios da suplementação com DHA e EPA[39]. Dois pequenos ensaios clínicos investigando suplementação de óleo de linhaça no perfil lipídico não mostraram efeitos após o período de quatro semanas[43-45]. O consumo de óleo de linhaça por 10 semanas não teve efeito sobre os níveis séricos de LDL-colesterol, porém reduziu os níveis de HDL-colesterol em 9%[46].

Em mulheres pós-menopausa, o óleo de linhaça melhorou os sintomas de menopausa, mas não teve nenhum efeito sobre o perfil lipídico[47]. Diferente dos ácidos graxos ômega-3 (EPA e DHA), o consumo de óleo de linhaça não parece ser eficaz no tratamento da dislipidemia[39].

Fibras

As dietas mediterrânea e DASH possuem elevados teores de fibras. Os efeitos benéficos da fibra alimentar são conhecidos e abrangem desde a melhora da sensibilidade à insulina e do perfil lipídico, como também na perda de peso, tornando-se alimento funcional importante no tratamento da SM[39].

A fibra insolúvel regula o tempo do trânsito alimentar e em consequência leva a alterações metabólicas, como o aumento da secreção de hormônios intestinais conhecidos como incretinas, que têm potente ação em estimular a secreção da insulina[39].

A fibra solúvel é fermentada por bactérias do intestino formando os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC): acetato, propionato e butirato. Diferentemente de outros ácidos graxos, os AGCG são absorvidos diretamente para a circulação portal, atravessam o sistema linfático, suprimem a liberação de glicose do fígado e a produção de lipídeos. Os efeitos hipolipemiantes da fibra solúvel foram confirmados por diversos estudos e metanálises[48].

Indivíduos com hiperlipidemia participaram de um estudo randomizado, que avaliou os efeitos de uma dieta rica em fibras (8 g/dia) em comparação a uma dieta com baixo teor de gordura. A dieta rica em fibras reduziu níveis séricos de colesterol total em 2,1%, reduziu as concentrações séricas da apolipoproteína B (principal proteína constitutiva do LDL) em 2,9%, e reduziu os níveis séricos de triglicérides em 5,2%. Todas as reduções foram em comparação com uma dieta-controle (de baixo teor de gorduras)[49]. Esses resultados foram em seguida confirmados em um grande estudo multicêntrico, no qual pacientes com níveis de LDL-colesterol entre 130 e 160 mg/dL foram randomizados para receber 5,1 g de psyllium (uma forma de fibra solúvel derivada da casca das sementes de plantago) ou placebo. Após 24 semanas, os níveis totais de colesterol sérico e LDL, foram respectivamente de 4,7 e 6,7% inferiores, em comparação com o grupo-controle (placebo)[50].

A associação da incidência de DM2 e consumo de fibra alimentar também foi avaliada em estudo prospectivo realizado com mulheres. Os resultados mostraram que dieta rica em fibras de cereais diminuiu o risco de desenvolver DM2 em 28%, enquanto dieta rica em fibras da frutas reduziu o risco em 11%, e dieta com fibras de vegetais reduziu o risco em apenas 7%[51].

Um estudo prospectivo realizado com 1.582 adultos saudáveis teve como objetivo determinar se alimentos fontes de fibras estariam associados com a incidência de SM em três anos de seguimento. A ingestão de fibra dietética foi avaliada por um questionário de frequência alimentar. Dados antropométricos, pressão arterial, glicemia de jejum e perfil lipídico foram medidos no início do estudo e depois de três anos, no final do estudo. O critério de diagnóstico para SM utilizado no estudo foi o da NCEP-ATPIII. Após três anos de seguimento, houve 15,2% de incidência de SM. Entre as fontes de fibra dietética, fibras provenientes das frutas foram significativa e inver-

samente associadas à ocorrência de SM. Indivíduos com maior ingestão de fibras provenientes de cereais tiveram menor probabilidade de SM. Não foi encontrada associação significativa entre a ingestão de vegetais e legumes com a incidência de SM. Entre os alimentos fontes de fibras, as provenientes das frutas tiveram maior efeito protetor contra o risco de SM[52]. Esses resultados mostram claramente a importância da ingestão diária de três a cinco porções de frutas por dia, conforme recomendação da pirâmide alimentar.

Em resumo, o aumento no teor de fibra da dieta é benéfico para pacientes com SM. A adição de suplementos de fibras pode reduzir o colesterol e melhorar a resistência à insulina. As fibras podem também apresentar efeitos favoráveis na perda de peso, mas apenas quando consumidas em sua forma natural, como frutas, verduras, e até mesmo no caso de cereais integrais[39].

Recomendação nutricional na doença hepática gordurosa não alcoólica

A DHGNA é caracterizada pelo acúmulo de gordura no fígado quando este excede 5 a 10% do seu peso[53].

Mudanças de estilo de vida, especialmente a modificação dos hábitos alimentares, desempenham um papel fundamental no tratamento da DHGNA[54].

Uma dieta equilibrada permite perda de peso e melhora no quadro clínico da DHGNA. De acordo com as recomendações nutricionais para pacientes com DHGNA, os carboidratos devem incluir 40 a 50% da energia total da dieta. É aconselhável aumentar a quantidade de carboidratos complexos, ricos em fibras dietéticas[54].

A excessiva ingestão de frutose, que está relacionada com o aumento do consumo de bebidas não alcoólicas entre os indivíduos em países desenvolvidos pode ser causa de DHGNA. Ingestão de gordura deve incluir < 30% das calorias diárias. Recomenda-se no tratamento o consumo de produtos alimentares ricos em ácidos graxos mono- e poli-insaturados. A ingestão de proteína deve constituir 15 a 20% da energia total da dieta.

Vale ressaltar que a atividade física para perda de peso também é fundamental para o sucesso do tratamento[54].

Tratamento farmacológico da obesidade e comorbidades relacionadas

O tratamento farmacológico da obesidade, por vezes, tem sido debatido e motivo de inúmeras críticas pela banalização do uso de agentes anorexígenos e abusos na comercialização. Uma boa orientação nutricional, um programa de exercícios e a modificação de comportamento continuam sendo medidas essenciais para perda de peso. É de suma importância a conscientização de que a obesidade é uma doença crônica, de modo que precisa ser tratada continuamente.

Os medicamentos que auxiliam no emagrecimento possuem mecanismos de ação variados, entre eles: atuam no centro da fome, no hipotálamo, principalmente pelo aumento da liberação ou da diminuição da recaptação do neurotransmissor norepinefrina (chamadas simpatomiméticas); atuam no centro hipotalâmico da saciedade, pela inibição da recaptação de serotonina (chamadas serotoninérgicas), levando o indivíduo a saciar-se com menor quantidade de alimentos. Há também aquelas drogas chamadas termogênicas, que agem estimulando a queima calórica e, ainda, uma classe de medicamentos que diminui a absorção de gorduras no intestino[11]. É importante o conhecimento dos mecanismos de ação dessas medicações, pois a escolha mais apropriada para cada caso deve levar em conta os possíveis efeitos colaterais e as características de cada paciente.

As medicações estão indicadas para pacientes com IMC > 30 kg/m² ou > 27 kg/m² na presença de comorbidades associadas à obesidade como DM2, HAS ou dislipidemia. É também indicada para pacientes que não tenham perda de peso satisfatória com dieta e atividade física em conjunto.

Sibutramina

A sibutramina atua inibindo a recaptação de serotonina e norepinefrina na sinapse nervosa, portanto, tem propriedades serotoninérgicas e simpatomiméticas. Foi inicialmente desenvolvida como droga antidepressiva, mas logo se notou seu relevante efeito emagrecedor.

Com o uso da medicação observa-se o aumento da saciação e o prolongamento da sensação de saciedade, exercendo pouco efeito direto na supressão da fome[55].

A sibutramina exerce suas ações farmacológicas predominantemente por metabólitos aminossecundários (M1) e primários (M2), que são inibidores da recaptação de noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e dopamina. Em tecido cerebral humano, M1 e M2 inibem também a recaptação de dopamina *in vitro*, mas com a potência três vezes mais baixa do que a inibição da recaptação de serotonina ou noradrenalina.

Estudos que avaliaram a medicação por 16 a 52 semanas demonstraram perda de 3,4 a 6 kg quando comparada a placebo.

Os principais efeitos colaterais são descritos no Quadro 4.

Quadro 4. Efeitos colaterais da sibutramina

Sistema	Frequência	Efeitos indesejáveis
Sistema cardiovascular	Comum	Taquicardia, palpitações, elevação da pressão arterial
Sistema gastrintestinal	Muito comuns Comuns	Constipação Náusea, piora da doença hemorroidária
Sistema nervoso central	Muito comuns Comuns	Boca seca e insônia Delírios, parestesia, cefaleia e ansiedade
Pele	Comum	Sudorese
Funções sensoriais	Comum	Alterações do paladar

A sibutramina é contraindicada para pacientes com história prévia ou presença de transtornos alimentares, conhecimento ou suspeita de gravidez e durante a lactação.

A associação com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) é proibitiva, sendo recomendado um intervalo de pelo menos duas semanas após a interrupção dos IMAO antes de iniciar o tratamento com sibutramina.

A sibutramina não deve ser utilizada por pacientes com história prévia ou atual de DAC, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou acidente vascular encefálico[55,56].

A dose inicial recomendada é de 1 cápsula de 10 mg ao dia, pela manhã, com ou sem alimentação. Se o paciente não perder pelo menos 2 kg nas primeiras quatro semanas de tratamento, pode-se aumentar a dose para 15 mg ou descontinuar a medicação. No caso de titulação da dose, deve-se levar em consideração a frequência cardíaca e a pressão arterial. Doses acima de 15 mg ao dia não são recomendadas. O uso da sibutramina demonstrou ser seguro e efetivo por até 24 meses em estudos duplo-cego placebo controlados[56].

O estudo STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) demonstrou maior manutenção do peso entre os pacientes que usaram sibutramina em comparação ao placebo. Nesse estudo todos os pacientes usaram sibutramina por 6 meses, depois foram randomizados em grupos sibutramina e placebo com seguimento de 24 meses.

Outro estudo importante com a sibutramina é o SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial), desenhado para verificar a segurança cardiovascular da medicação. Os pacientes foram divididos em três grupos, diabéticos sem doença cardiovascular manifesta, portadores de doença cardiovascular sem diabetes e pacientes com diabetes e doença cardiovascular. O estudo evidenciou aumento da incidência de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico não fatais com o uso da sibutramina. Esse fato ocasionou a suspensão da medicação na Europa, em 2010. Há críticas ao estudo:

- A maioria dos participantes não poderia usar sibutramina por conta das contraindicações contidas na bula.
- Somente os pacientes que tolerassem a sibutramina na fase inicial poderiam seguir no estudo, isso selecionou indivíduos com menos risco, sendo um motivo de um menor número de eventos que o esperado.
- Os pacientes continuaram a receber a medicação por até seis anos, mesmo sem perda de peso, para tentar diminuir o efeitos dos desistentes, isso pode ter alterado o risco benefício da sibutramina

Concluindo, a sibutramina é uma medicação bem tolerada, de baixo custo e segura do ponto de vista cardiovascular, desde que respeitadas as contraindicações contidas na bula.

Orlistate

Essa droga bloqueia parcialmente a enzima lipase, responsável pela digestão de gorduras, diminuindo a sua absorção pelo intestino em aproximadamente 30%, acarretando assim um déficit calórico. As fezes podem se tornar mais oleosas e pode haver desconforto intestinal mais grave, no caso de ingestão de alimentos muito gordurosos, porém, não há outros riscos associados. Esses efeitos colaterais podem até levar à aversão pelo consumo de alimentos ricos em gorduras, colaborando para a eficácia.

A medicação deve ser utilizada durante ou até uma hora após as refeições na dosagem de 120 mg, até 3 vezes ao dia, nas principais refeições, sendo liberada a partir dos 12 anos de idade[57].

Uma metanálise realizada em 2007 incluiu 16 estudos com orlistate e foi evidenciada a perda de peso de 2,9 kg a mais do que no grupo-placebo. Além da perda de peso foram observados os seguintes efeitos benéficos: redução da incidência de DM2 de 9 para 6,2% e redução da glicemia de jejum, hemoglobina glicada (A1C) e circunferência abdominal. Por outro lado, não houve redução dos níveis de triglicérides e houve discreta redução dos níveis de HDLc[58].

A porcentagem de pacientes que em uso de orlistate 120 mg, 3 vezes ao dia, pelo período de 12 meses, obtiveram perda de 5% do peso foi de 35 a 75% e de 10% do peso, 14 a 41%[57].

O orlistate tem um papel importante no tratamento da obesidade, principalmente nos pacientes com síndrome metabólica.

Drogas simpatomiméticas

A Food and Drugs Administratition (FDA) sugere o uso desses medicamentos por no máximo três meses, já que poucos estudos controlados, de longo prazo, avaliando eficácia, tolerabilidade e segurança dos agentes catecolaminérgicos estão disponíveis. Devido ao fato de essas drogas não serem mais protegidas por patentes, há pouco interesse em se fazer novos estudos científicos que mostrem a eficiência de o uso por períodos mais prolongados, apesar de muitos pacientes terem benefício com sua utilização. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) suspendeu o uso destas medicações no Brasil, em 2011, seu retorno ainda é motivo de discussão até o momento da edição deste capítulo.

Fenproporex

Atua estimulando a liberação de norepinefrina e dopamina no sistema nervoso central e, apesar de ser um derivado anfetamínico, apresenta poucos efeitos colaterais e pequena capacidade de levar à dependência. Muitos estudos mostram a eficiência em causar perda de peso, desde que se estimule a mudança dos hábitos alimentares, de atividades físicas e comportamentais[59]. Alguns efeitos colaterais podem ocorrer: aumento da frequência cardíaca, nervosismo, insônia, tremores e boca seca.

Mazindol

É uma droga simpatomimética que age reduzindo o apetite, bloqueando diretamente o desejo de comer no

centro hipotalâmico da fome. É a única droga antiobesidade liberada para uso no Japão e sua eficiência no auxílio à perda de peso é cientificamente comprovada por vários estudos publicados. Os efeitos colaterais incluem boca seca, constipação intestinal, desconforto gástrico, náuseas, distúrbio do sono e tonturas. Porém, a maioria desses efeitos colaterais torna-se leve ou desaparece com a continuidade do uso[59].

Anfepramona

Age estimulando o sistema nervoso simpático, inibindo o apetite. Tem eficácia comprovada, porém pode levar aos efeitos colaterais já descritos nas duas drogas anteriores. Deve ser usada com cautela em hipertensos, cardiopatas ou com distúrbios psiquiátricos.

Medicações *off label*

Uso *off label* de medicamentos é a prescrição de medicamentos aprovados pela agência reguladora, no caso do Brasil, a Anvisa, porém de modo diferente do descrito na bula. Por exemplo, uma medicação é indicada para controle glicêmico, porém é usada para controle do peso por exercer também este efeito, embora não seja ainda uma indicação contida na bula. Pode ser considerado o uso *off label* quando se muda a via de administração, idade fora da preconizada ou a posologia.

O uso de medicamentos *off label* não pode ser considerado um indicador de erro médico, apenas reflete a falta de estudos sobre a utilização segura e eficaz de alguns medicamentos. Uma indicação *off label* hoje pode ser uma indicação de bula em um futuro próximo.

Para o tratamento da obesidade, utilizam-se algumas medicações *off label*, como é o caso dos análogos de GLP-1, anticonvulsivantes e antidepressivos.

Análogos do GLP-1

Incretinas são hormônios intestinais secretados durante o processo de digestão, exercendo importante efeito metabólico. Há o GLP-1 (glucagon *likepeptide* 1) e o GIP (*glucose dependent insulino tropicpeptide*). Esses hormônios agem sobre as células-beta estimulando a secreção de insulina e sobre as células-alfa inibindo a liberação de glucagon.

Essa classe de medicamentos tem indicação para controle glicêmico, porém em decorrência da redução significativa do peso, vem sendo usada para emagrecimento.

Os estudos vêm sendo desenvolvidos para respaldar essa indicação. Há um estudo desenhado para avaliar segurança, tolerabilidade e eficácia em longo prazo do uso de liraglutida em adultos não diabéticos. Os pacientes foram avaliados durante 24 meses. No primeiro ano, utilizaram as doses de 1,2, 1,8, 2,4 e 3 mg, sendo comparado com placebo e orlistate, após este período, os participantes passavam para a dosagem de 2,4 mg seguido por 3 mg. A mudança de dose era realizada entre as semanas 70 e 96, de acordo com o julgamento dos médicos executores. Após o primeiro ano foi observada a redução de peso de 5,8 kg naqueles que receberam a dosagem de 3 mg e no segundo ano a média de peso eliminado foi de 7,8 kg desde o início da triagem.

No primeiro ano, 64% dos pacientes que utilizaram as doses de 2,4 e 3 mg conseguiram reduzir 5% do peso e 85% mantiveram esta redução no segundo ano. Foi observada redução da pressão sistólica de 12,5 mmHg[60] (Figura 1).

O principal efeito colateral, principalmente com doses altas dos análogos, é a náusea. Avaliando pacientes que receberam 3 mg de liraglutida, foi observado que a presença desse sintoma relacionou-se à maior perda de peso, porém a náusea foi relatada como leve, não afetando a qualidade de vida[60,61].

Estudos com o exenatida, na dosagem de 10 mg, em não diabéticos, mostraram equivalência na perda de peso obtida com a dose de 2,4 mg de liraglutida. A perda de peso foi de 5,1 kg em 24 semanas[62].

Os análogos de GLP-1 são eficazes na perda de peso, cursando com melhora dos padrões metabólico e cardiovascular. Fatores limitantes para o uso são a forma de aplicação, subcutânea, e o preço ainda elevado (Figura 1).

Topiramato

O topiramato é uma medicação indicada para epilepsia e enxaqueca. Ela age estimulando os receptores GABA exercendo um efeito anorexígeno e inibe os canais de voltagem dependentes e receptores AMPA (alfa-amino 3-amino-5-hidroxi-4-metil-isoxalpropionato) dos neurônios orexígenos.

Estudos mostram a perda de 5% do peso na maioria dos pacientes que tolerou a medicação, sendo estudada inclusive em diabéticos, resultando em diminuição da A1C[63].

A dose inicial do topiramato é de 25 mg e deve ser escalonada de forma lenta para evitar efeitos colaterais. Alguns estudos utilizam o aumento a cada uma semana, podendo chegar até doses de 200 mg.

Por inibir a anidrase carbônica, o uso é contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado. O consumo de água deve ser estimulado a fim de se evitar a formação de cálculos renais. Há diminuição da eficácia dos anticoncepcionais e, por ser teratogênico, o uso deve ser cauteloso em mulheres em idade fértil[64,65].

A utilização dessa medicação para perda de peso é limitada pela frequência de efeitos colaterais. Os mais comuns são parestesias, perversões do paladar, alterações cognitivas e de fluxo de pensamento, e cálculos renais.

Um composto que combina a fentermina com topiramato (Qsymia®) foi liberado pela FDA, em 2012, porém ainda não está disponível no Brasil. Essa combinação está associada ao emagrecimento e à melhora do padrão metabólico, com melhor tolerabilidade em virtude da menor dose de topiramato[65].

Bupropiona

A bupropiona é um inibidor da recaptação da norepinefrina e da dopamina. É utilizada no tratamento do

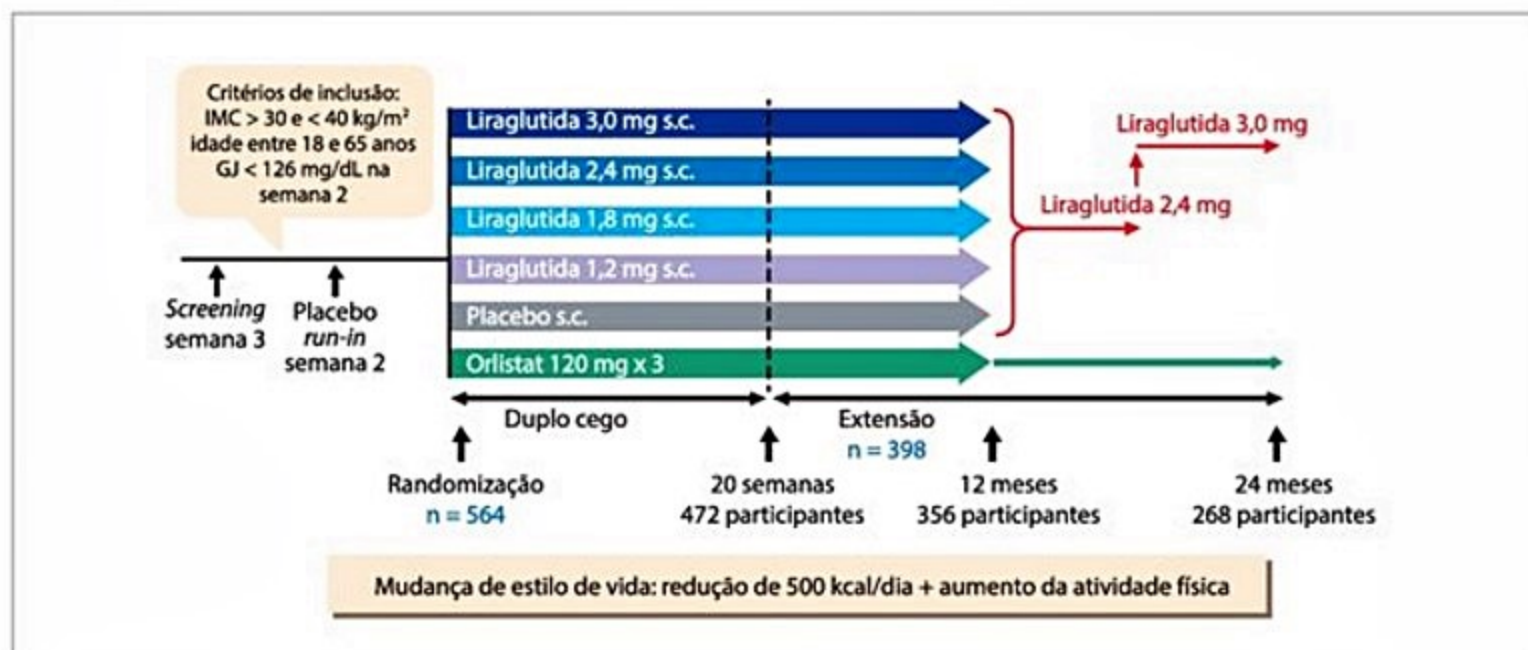



Figura 1. Eficácia e segurança do uso de Liraglutide na perda de peso corporal. Fonte: adaptada de Astrup et al.[60].

tabagismo, depressão e diminuição primária da libido. A medicação foi testada por um ano como monoterapia na perda de peso. Uma análise de três estudos que utilizaram 400 mg de bupropiona, mostrou a redução de 2,8 kg em relação ao placebo, totalizando 4,4 kg.

Estão disponíveis formulações de liberação lenta que diminuem os riscos de efeitos colaterais. A dose varia de 300 a 400 mg. A bupropiona é contraindicada para pacientes com epilepsia ou outros transtornos convulsivos. Os efeitos colaterais mais comuns são insônia, cefaleia, ansiedade, constipação, náuseas e alterações na pressão arterial.

A associação de bupropiona com naltrexona tem se mostrado mais eficaz na redução de peso quando comparada à bupropiona isolada. Estudos com naltrexona SR 32 mg, associada à bupropiona SR 360 mg, mostraram que 48 a 66% dos pacientes reduziram > 5% do peso[57].

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (IRSS)

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (IRSS) agem aumentando os níveis de serotonina no hipotálamo, pela inibição da recaptação da serotonina na região da sinapse. É aprovado pelo FDA para o uso no tratamento de depressão e bulimia nervosa, entretanto, vários estudos mostram sua eficiência como droga para auxiliar o emagrecimento.

A fluoxetina e a sertralina são as duas medicações mais estudadas no tratamento da obesidade. A fluoxetina foi a mais estudada, utilizada na dose de 60 mg por dia. Foi observada perda de cerca de 500 g por semana, em 20 semanas, porém estudos mais longos mostraram o reganho de peso após 6 a 12 meses de tratamento. A sertralina apresenta a vantagem de ter menor metabolização pelo citocromo P450, diminuindo as interações medicamentosas[66].

O quadro de ansiedade e depressão é mais frequente em indivíduos obesos, e o acompanhamento multidisciplinar de fundamental importância, pois os transtornos psicológicos são fatores desencadeantes e mantenedores da obesidade. Alguns antidepressivos, com ênfase nos tricíclicos e IMAO, resultam em ganho de peso, logo os IRSS se tornam atraentes opções para estes pacientes.

A sertralina tem um papel importante na síndrome do comer noturno. Mais de 50% da ingestão calórica ocorre nesse período. A dose média varia de 50 a 300 mg[67].

Outras medicações vêm sendo estudas com ação em outros receptores da serotonina[68].

Tratamento do diabete tipo 2

O tratamento do DM2 deve ser individualizado. A concomitância da obesidade e do sobrepeso nestes pacientes leva os médicos a procurar medicações que tenham efeito negativo ou neutro sobre o peso e que consiga auxiliar na meta glicêmica.

Medicamentos neutros quanto ao ganho de peso

Inibidores da enzima dipeptidil peptidase 4 (DDP-4)

Reduzem a degradação do GLP 1, um peptídeo insulinotrópico-dependente de glicose. Com o aumento dos níveis de GLP-1 há maior liberação de insulina, redução do esvaziamento gástrico e diminuição do glucagon, importante contra regulador da insulina[69]. A média de redução da hemoglobina glicada é de 0,6 a 0,8%.

Hoje dispõem-se comercialmente de quatro medicações dessa classe:

- Sitagliptina (Januvia®): 50 ou 100 mg, 1 a 2 tomadas ao dia.
- Vildagliptina (Galvus®): 50 mg, com 2 tomadas ao dia.
- Saxagliptina (Onglyza®): 2,5 ou 5 mg, com 1 tomada ao dia.
- Linagliptina (Trayenta®): 5 mg, 1 tomada ao dia.

Essas medicações estão relacionadas ao aumento da massa de células-beta em modelos animais. São medicações seguras e bem toleradas, com efeito neutro sobre o peso[70].

Medicamentos relacionados ao ganho de peso

Glitazonas

A única medicação disponível hoje no Brasil desta classe é a pioglitazona (15, 30 e 45 mg). É uma medicação que aumenta a sensibilidade à insulina em músculos, adipócitos e hepatócitos. Sua capacidade de redução da A1C varia entre 0,5 a 1,4%[71].

Essa medicação é contraindicada em pacientes com insuficiência cardíaca classes funcionais III e IV, insuficiência hepática e gestação. Os principais efeitos colaterais são: retenção hídrica, anemia, ganho ponderal (média de 4 kg em 1 ano) e aumento da perda óssea com crescimento do risco de fraturas[71,72].

A pioglitazona é usada na prevenção e no tratamento do DM2, sendo observado com o uso a redução do espessamento médio intimal carotídeo, melhora do perfil lipídico e redução da esteatose hepática[71,72].

Sulfonilureias e glinidas

Estas medicações estão associadas a ganho ponderal. Elas agem estimulando a secreção pancreática de insulina, resultando na maior captação de glicose em músculos e células periféricas e consequentemente ao aumento do estoque energético. O ganho ponderal varia de 1 a 5 kg[10] (Tabelas 3 e 4).

As sulfonilureias têm a capacidade de diminuir de 1,5 a 2% a A1C, enquanto as glinidas de 1 a 1,5%. Essas últimas têm ação maior na glicemia pós-prandial.

Essas medicações estão associadas a maior risco de hipoglicemia e algumas alterações cardiovasculares, como inibição do pré-condicionamento cardíaco isquêmico e diminuição do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias no repouso[10]. Porém, ainda são medicações amplamente utilizadas por causa da eficácia, da disponibilidade na rede pública e do baixo custo.

Tabela 3. Sulfonilureias

Medicamento	Dosagem mínima	Dosagem máxima
Clorpropamida	125 mg	500 mg
Glibenclamida	2,5 mg	20 mg
Glipizida	2,5 mg	20 mg
Gliclazida MR	30 mg	120 mg
Glimepirida	1 mg	8 mg

Tabela 4. Glinidas

Medicamento	Dose mínima	Dose máxima
Repaglinida	0,5 mg	16 mg
Nateglinida	120 mg	360 mg

Insulinas

A insulina é a medicação mais antiga para o tratamento do DM2 e continua sendo a mais eficaz no controle dos níveis glicêmicos. Está indicada em qualquer fase do DM2. Classicamente inicia-se a insulinoterapia em pacientes que não atingem a metaglicemia em uso de dois ou mais antidiabéticos orais (ADO) ou quando há níveis muito elevados da glicemia de jejum (> 250 mg/dL), A1C > 10% ou sinais e sintomas de hiperglicemia. A insulina pode ser administrada de forma isolada ou associado aos ADOs[73].

Estão disponíveis insulinas basais, de efeito prolongado, e visam ao controle dos níveis glicêmicos no jejum. Há também as insulinas de ação rápida e ultrarrápida que visam ao melhor controle pós-prandial. Essas medicações são notórias pela capacidade no ganho de peso. Há a média de ganho poderal de 1 a 3 kg[10] (Tabela 5).

Medicamentos relacionados à perda de peso

Metformina

A metformina é o ADO de primeira linha, quase sempre é a primeira droga a ser introduzida, age inibindo a glioneogênese, aumentando a sensibilidade periférica à insulina e reduzindo o *turnover* de glicose no leito esplâncnico, tendo efeito principalmente sobre a glicemia de jejum[10]. A dose deve ser aumentada até que se obtenha o controle glicêmico, sendo a dose máxima de 2.550

Tabela 5. Características das insulinas disponíveis

Insulina	Início de ação	Pico	Duração
Longa duração			
Glargina	2-4 h	Nenhum	20-24 h
Detemir	1-3 h	6-8 h	18-20 h
Duração intermediária			
NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Duração rápida			
Regular	30 min	2-4h	5-8 h
Duração ultrarrápida			
Aspart	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Lispro	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Glulisine	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Pré-misturas			
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 h	10-16 h
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 h	10-16 h
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 h	10-16 h
70% NPA/30% aspart	5-15 min	1-4 h	10-16 h

NPA: *neutral protamine aspart*; NPL: *neutral protamine lispro*; NPH: *neutral protamine hagedorn*[73]

mg/dia. Dispõe-se hoje da formulação de liberação prolongada (Glifage XR®), que apresenta menos efeitos colaterais, sendo a dose máxima 2 g/dia. A dose inicial é de 500 mg no jantar sendo elevada após três a sete dias para evitar efeitos gastrointestinais.

A metformina está relacionada à perda de peso de 1 kg, não sendo utilizada para este fim[10,74]. O mecanismo pelo qual ela diminua o peso não é conhecido, mas pode estar relacionado aos efeitos colaterais gastrointestinais.

Inibidores do cotransportador glicose-sódio tipo 2 (SGLT2)

Dapagliflozina e canagliflozina, a última ainda indisponível no Brasil.

Cerca de 180 g de glicose é filtrada pelos rins, via SGLT2, diariamente, a medicação age bloqueando este transportador, aumentando assim a excreção urinária de glicose. Essa eliminação é proporcional ao nível de glicose plasmática, sendo mínimo o risco de hipoglicemia[75].

Nos diabéticos tipo 2, há redução na reabsorção de glicose de cerca de 50 a 80 g de glicose por dia, gerando a redução de cerca de 350 kcal[75,76].

Essa medicação é contraindicada na insuficiência renal crônica moderada a grave (taxa de filtração glomerular < 60 mL/minuto) e na insuficiência hepática grave.

Os principais efeitos colaterais são a poliúria com possível nictúria e sede. Há o aumento do fluxo urinário em 300 a 400 mL ao dia, não sendo recomendada a associação com diuréticos de alça[75].

A medicação está relacionada à redução de 0,8% na A1C e à redução de peso de 1 a 2,2 kg em quatro meses, quando utilizada a dose de 10 mg de dapagliflozina[10,75,76].

Agonistas do GLP-1

O GLP-1 é um hormônio secretado pela porção distal do íleo, que estimula a secreção de insulina de uma forma glicose-dependente e inibe a secreção de glucagon. Os agonistas do GLP-1 também resultam em retardo do esvaziamento gástrico, apetite e ingestão alimentar[77], dessa forma, provendo melhora do controle glicêmico e perda de peso. Há estudos que mostram a redução dos níveis séricos de GLP-1 em portadores de DM2 em testes de estímulo com glicose ou refeição mista.

Há duas formulações disponíveis no mercado, a liraglutida e a exenatida, ambas de administração subcutânea. A dose inicial do liraglutida é de 0,6 mg, 1 x ao dia, podendo até chegar a 1,8 mg; já a dose inicial do exenatida é de 5 mg, 1 x ao dia, seguido de 2 aplicações ao dia. Há também a formulação semanal do exenatida.

Estudos com o liraglutida mostram redução na A1C de 0,84 a 1,5% e a perda de peso, que é dose-dependente, de 1 a 3,2 kg. Estudos com o exenatida mostram valores semelhantes, a diminuição da A1C de 0,4 a 1,5% e peso de 0,9 a 2,8 kg quando associados a sulfas e metformina[77,78].

O principal efeito colateral é náusea que geralmente é leve e transitória. Reações nos locais de aplicação são mais comuns nas formulações semanais. Foi levantado um alerta sobre o risco elevado de pancreatite aguda, sendo este um alerta de bula. Porém, a relação entre os agonistas de GLP-1 e a causa de pancreatite ainda não foi elucidada, ficando a dúvida se não seria pelo fato de os diabéticos já serem mais predispostos à ocorrência de pancreatite. Outra preocupação seria o aumento do risco de neoplasia de células C, contraindicando o uso em pacientes com história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Essa preocupação se deve a estudos em roedores em que foi observado hiperplasia de células C e tumores relacionados ao aumento de calcitonina, porém roedores têm expressão maior de GLP-1 nas células C[78].

Tratamento da dislipidemia

A obesidade está frequentemente associada ao distúrbio do colesterol e do triglicérides. O padrão misto de dislipidemia é o mais comum (triglicérides alto, HDL baixo e LDL normal e elevado). Esse padrão acarreta o desenvolvimento da aterosclerose.

Intervenções medicamentosas buscando reduzir os níveis de triglicérides e/ou aumento do HDL não comprovaram benefício cardiovascular. Já intervenções objetivando redução do LDL, principalmente com o uso de estatinas, mostraram redução de 20% em eventos cardiovasculares para cada 40 mg/dL do LDL reduzido[79].

Os triglicérides têm maior relação com a dieta do que as outras frações do colesterol. A redução no consumo de alimentos ricos em açúcares/carboidratos leva à redução direta. A dieta se mostra efetiva mesmo em pacientes com hipertrigliceridemia familiar. O tratamento medicamentoso é composto de fibratos e niacina. Os fibratos resultam na elevação do HDL e redução do triglicérides. O uso está indicado para paciente com taxas > 500 mg/dL, por causa do risco de pancreatite. A niacina aumenta o HDL e melhora o triglicérides, porém não foi observada redução do risco cardiovascular, em um estudo que comparou estatinas isoladamente e associada à niacina. O uso é limitado em decorrência do *flush* que causa nos pacientes.

As estatinas são as medicações mais eficazes no tratamento das dislipidemias. O tratamento é indicado de acordo com os níveis de LDL e os fatores de risco. Em diabéticos, o uso de estatinas está indicado em pacientes com idade superior a 40 anos, independentemente dos níveis de LDL, e em portadores de doença cardiovascular.

Se o paciente tiver menos de 40 anos, outros fatores de risco devem ser avaliados. A meta lipídica nessa população é de 70 mg/dL ou pelo menos a redução de 30 a 50% do valor inicial do LDL. A ezetimiba pode ser usada em associação às estatinas com o objetivo de potencializar o efeito na redução lipêmica[79].

Tratamento da SAOS

O tratamento da SAOS consiste em perder de peso, ventilação não invasiva, uvulopalatofaringoplastia (UPPP) ou traqueostomia em casos reservados.

A perda de peso é o foco principal do tratamento, pois a redução do peso é eficaz na reversão do quadro e

melhora a qualidade de vida. Medidas de perda de peso estão descritas em outra parte deste capítulo.

Ventilação não invasiva (VNI): o método mais eficaz e utilizado para o tratamento de SAOS é o *nasal continuous positive airway pressure* (CPAP). É um sistema de pressurização contínua que diminui de forma considerável os episódios de apneia/hipopneia. Para ser eficaz é necessário o seu uso em pelo menos 70% das noites durante pelo menos quatro horas. Hoje há máquinas mais modernas que conseguem se autoprogramar, melhorando a eficiência.

Em pacientes que possuem a SHO, o método de VNI mais indicado seria o BIPAP, por conseguir corrigir a hipercapnia.

Para pacientes que possuem obstrução de vias aéreas superiores, SAOS leve ou intolerância ao uso do CPAP, pode ser indicada a UPPP. Essa cirurgia consiste na remoção das amígdalas, adenoides, úvula, parte do palato mole e do excesso de tecido da faringe. Ela é efetiva na melhora do ronco, porém cerca de 50% dos pacientes ainda terão necessidade do CPAP[15].

Tratamento da doença hepática gordurosa não alcoólica

Consiste no tratamento de obesidade, diabetes, resistência à insulina e dislipidemia. Os pacientes com esteatose hepática e sem EHNA têm um prognóstico hepático muito bom, sendo o tratamento medicamentoso reservado para os pacientes com EHNA.

A perda de peso acarreta melhora de transaminases e histologia. Uma redução de 3 a 5% do peso já resulta em melhora da esteatose e > 10% já é capaz de reduzir a necroinflamação[18]. O método de perda de peso não parece ter muita influência, embora um estudo com orlistate (inibidor entérico da lípase) tenha mostrado melhora da esteatose hepática[80], não foi reproduzida em outros estudos, indicando que se dá pela perda de peso e não pela medicação em si[18,81].

Agentes sensibilizadores de insulina

Metformina: há alguns estudos com metformina em pacientes com EHNA que mostram redução dos níveis de transaminases e balonização, principalmente em crianças e em indivíduos com pré-diabetes e diabetes. Mais estudos são necessários para comprovar o benefício da metformina em todos os pacientes com EHNA[18,81,82].

Pioglitazona: são drogas sensibilizadoras de insulina que agem como ligantes seletivos do fator de transcrição nuclear PPAR Y, estudos com pacientes não diabéticos com EHNA mostraram eficácia na redução da esteatose hepática, inflamação e enzimas hepáticas, porém não houve melhora histológica significativa. Após um ano da retirada da pioglitazona houve elevação das enzimas hepáticas e retorno da esteatose. A segurança dessa medicação no longo prazo em indivíduos não diabéticos não está determinada. A pioglitazona está relacionada ao ganho médio de 3,9 kg, piora da insuficiência cardíaca, perda óssea e câncer de bexiga[18,72,81].

Antioxidantes

Vitamina E: o estresse oxidativo é o mecanismo-chave da lesão hepatocelular e da progressão da doença em pacientes com EHNA. A vitamina E é um agente que diminui o estresse oxidativo. Estudos mostram redução das enzimas hepáticas e esteatose hepática em indivíduos com EHNA, incluindo crianças. Quanto à redução de fibrose os dados são controversos. A dose utilizada é de 800 UI/dia. Pela falta de dados a vitamina E não é indicada em pacientes diabéticos, EHNA não confirmada com biópsia hepática ou cirrose hepática[18,72,81,83].

Considerações finais

A obesidade e suas comorbidades são problemas de saúde pública com incidência crescente nas últimas décadas, contribuindo negativamente no prognóstico cardiovascular e no aumento da mortalidade.

Deve-se considerar o papel fundamental da mudança do estilo de vida – principalmente alimentação saudável – na sua prevenção e em seu tratamento.

Do ponto de vista farmacológico, diversos medicamentos estão disponíveis para tratamento da obesidade e controle das comorbidades associadas ao excesso de peso.

É de suma importância a conscientização de que a obesidade é uma doença crônica, de modo que precisa ser tratada continuamente.

Referências bibliográficas

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-253.
2. Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. JAMA. 1980;243(5):443-5.
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014;384(9945):766-81.
4. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. ISRN Inflamm. 2013;2013:139239.
5. Saladin R, Staels B, Auwerx J, Briggs M. Regulation of ob gene expression in rodents and humans. Horm Metab Res. 1996;28(12):638-41.
6. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and appetite control. Exp Diabetes Res. 2012;2012:824305.
7. Boguszewski CL, Paz Filho GJ. Regulação Periférica do Balanço Energético. In: Mancini M, Geloneze B, Salles JEN, Lima JG, Carra MK, editors. Tratado de Obesidade. São Paulo: AC Farmaceutica; 2010. p.60-9.
8. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest. 2007;117(1):13-23.
9. Furuya CK Jr., de Oliveira CP, de Mello ES, Faintuch J, Raskovski A, Matsuda M, et al. Effects of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: preliminary findings after 2 years. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22(4):510-4.
10. Cornell S, D'Souza J. Pharmacotherapy considerations in diabetes and obesity: setting patients up for success. Postgrad Med. 2014;126(2):100-9.
11. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA. 2002;288(14):1723-7.
12. Gomes MB, Giannella ND, Mendonca E, Tambascia MA, Fonseca RM, Réa RR, et al. Nationwide multicenter study on the prevalence of overweight and obesity in type 2 diabetes mellitus in the Brazilian populatio]. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50(1):136-44.
13. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health. 1951;41(3):279-81.
14. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(2):207-17.
15. Yu JC, Berger P III. Sleep apnea and obesity. S D Med. 2011;28-34.
16. Corradini E, Pietrangelo A. Iron and steatohepatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27(Suppl 2):42-6.

17. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. Dig Dis Sci. 2010;55(3):560-78.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012;55(6):2005-23.
19. Silverman JF, O'Brien KF, Long S, Leggett N, Khazanie PG, Pories WJ, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. Am J Gastroenterol. 1990;85(10):1349-55.
20. Aly FZ, Kleiner DE. Update on fatty liver disease and steatohepatitis. Adv Anat Pathol. 2011;18(4):294-300.
21. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology. 2003;37(5):1202-19.
22. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. Hepatology. 1990;12(5):1106-10.
23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. Gastroenterology. 2012;142(7):1592-609.
24. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002;288(21):2709-16.
25. Pijl H, Meinders AE. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. Drug Saf. 1996;14(5):329-42.
26. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. Circulation. 2004;110(18):2781-5.
27. Large V, Arner P. Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. Diabetes Metab. 1998;24(5):409-18.
28. Liese AD, Weis KE, Schulz M, Tooze JA. Food intake patterns associated with incident type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes Care. 2009;32(2):263-8.
29. Srinath RK, Katan MB. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. Public Health Nutr. 2004;7(1A):167-86.
30. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq Bras Cardiol. 2005;84(Suppl 1)1-28.
31. de LM, Salen P. The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. Public Health Nutr. 2006;9(1A):118-23.
32. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. Obes Rev. 2008;9(6):582-93.
33. Soares MJ, Cummings SJ, Mamo JC, Kenrick M, Piers LS. The acute effects of olive oil v. cream on postprandial thermogenesis and substrate oxidation in postmenopausal women. Br J Nutr. 2004;91(2):245-52.
34. Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. Substitution of saturated with monounsaturated fat in a 4-week diet affects body weight and composition of overweight and obese men. Br J Nutr. 2003;90(3):717-27.
35. Salas-Salvado J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, et al.; PREDIMED Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. Arch Intern Med. 2008;168(22):2449-58.
36. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2006;47(2):296-308.
37. Mellen PB, Gao SK, Vitolins MZ, Goff DC Jr. Deteriorating dietary habits among adults with hypertension: DASH dietary accordance, NHANES 1988-1994 and 1999-2004. Arch Intern Med. 2008;168(3):308-14.
38. Ard JD, Grambow SC, Liu D, Slentz CA, Kraus WE, Svetkey LP. The effect of the PREMIER interventions on insulin sensitivity. Diabetes Care. 2004;27(2):340-7.
39. Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. Nutr Clin Pract. 2009;24(5):560-77.
40. Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, Osmundsen K, Pao Q, Payton-Ross C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. Atherosclerosis. 1999;143(2):285-97.
41. Giacco R, Cuomo V, Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, Meyer BJ, et al.; KANWU Study Group. Fish oil, insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in healthy people: is there any effect of fish oil supplementation in relation to the type of background diet and habitual dietary intake of n-6 and n-3 fatty acids? Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007;17(8):572-80.
42. Thorsdottir I, Tomasson H, Gunnarsdottir I, Gisladottir E, Kiely M, Parra MD, et al. Randomized trial of weight-loss-diets for young adults varying in fish and fish oil content. Int J Obes (Lond). 2007;31(10):1560-6.
43. Bloedon LT, Balikai S, Chittams J, Cunnane SC, Berlin JA, Rader DJ, Szapary PO. Flaxseed and cardiovascular risk factors: results from a double blind, randomized, controlled clinical trial. J Am Coll Nutr. 2008;27(1):65-74.
44. Schwab US, Callaway JC, Erkkila AT, Gynther J, Uusitupa MI, Jarvinen T. Effects of hempseed and flaxseed oils on the profile of serum lipids, serum total and lipoprotein lipid concentrations and haemostatic factors. Eur J Nutr. 2006;45(8):470-7.
45. Stuglin C, Prasad K. Effect of flaxseed consumption on blood pressure, serum lipids, hemopoietic system and liver and kidney enzymes in healthy humans. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2005;10(1):23-7.
46. Lemay A, Dodin S, Kadri N, Jacques H, Forest JC. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. Obstet Gynecol. 2002;100(3):495-504.
47. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC, Vasan RS, Curtis ER. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care. 2004;27(12):2954-9.
48. Salas-Salvado J, Farres X, Luque X, Narejos S, Borrell M, Basora J, et al.; Fiber in Obesity-Study Group. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. Br J Nutr. 2008;99(6):1380-7.
49. Keen CL, Holt RR, Oteiza PI, Fraga CG, Schmitz HH. Cocoa antioxidants and cardiovascular health. Am J Clin Nutr. 2005;81(1 Suppl):298S-303S.
50. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1999;69(1):30-42.
51. de Munter JS, Hu FB, Spiegelman D, Franz M, van Dam RM. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. PLoS Med. 2007;4(8):e261.
52. Hosseinpour-Niazi S, Mirmiran P, Mirzaei S, Azizi F. Cereal, fruit and vegetable fibre intake and the risk of the metabolic syndrome: a prospective study in the Tehran Lipid and Glucose Study. J Hum Nutr Diet. 2014.
53. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. Obes Rev. 2004;5(1):27-42.
54. Kargulewicz A, Stankowiak-Kulpa H, Grzymisławski M. Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease. Prz Gastroenterol. 2014;9(1):18-23.
55. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al.; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. N Engl J Med. 2010;363(10):905-17.
56. James WP, Astrup A, Finer N, Hilsted J, Kopelman P, Rössner S, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet. 2000;356(9248):2119-25.
57. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. JAMA. 2014;311(1):74-86.
58. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ. 2007;335(7631):1194-9.
59. Halpern A, Mancini MC. Diabesity: are weight loss medications effective? Treat Endocrinol. 2005;4(2):65-74.
60. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al.; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. Int J Obes (Lond). 2012;36(6):843-54.
61. Lean ME, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rössner S, et al.; NN8022-1807 Investigators. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. Int J Obes (Lond). 2014;38(5):689-97.
62. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S, Northrup J, Holcombe JH, Wilhelm K, Trautmann M. Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. Diabetes Care. 2010;33(6):1173-5.
63. Moradi S, Kerman SR, Mollabashi M. The effect of topiramate on weight loss in patients with type 2 diabetes. J Res Med Sci. 2013;18(4):297-302.
64. Toplak H, Hamann A, Moore R, Masson E, Gorska M, Vercruysse F, et al. Efficacy and safety of topiramate in combination with metformin in the treatment of obese subjects with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Obes (Lond). 2007;31(1):138-46.
65. Xiong GL, Gadde KM. Combination phentermine/topiramate for obesity treatment in primary care: a review. Postgrad Med. 2014;126(2):110-6.
66. Wise SD. Clinical studies with fluoxetine in obesity. Am J Clin Nutr. 1992;55(1 Suppl):181S-4S.
67. O'Reardon JP, Allison KC, Martino NS, Lundgren JD, Heo M, Stunkard AJ. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of night eating syndrome. Am J Psychiatry. 2006;163(5):893-8.
68. Halford JC, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE, Harrold JA. Serotonergic anti-obesity agents: past experience and future prospects. Drugs. 2011;71(17):2247-55.
69. Ahren B. Vildagliptin: an inhibitor of dipeptidyl peptidase-4 with antidiabetic properties. Expert Opin Investig Drugs. 2006;15(4):431-42.
70. Omar BA, Vikman J, Winzell MS, Voss U, Ekblad E, Foley JE, Ahrén B. Enhanced beta cell function and anti-inflammatory effect after chronic treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in an advanced-aged diet-induced obesity mouse model. Diabetologia. 2013;56(8):1752-60.
71. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32(1):193-203.
72. Bell LN, Wang J, Muralidharan S, Chalasani S, Fullenkamp AM, Wilson LA, et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between

adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: a pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study. Hepatology. 2012;56(4):1311-8.
73. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2014;311(22):2315-25.
74. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C, Feinglos MN; HARMONY 3 Study Group. HARMONY 3: 104-Week Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Albiglutide Compared With Placebo, Sitagliptin, and Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Taking Metformin. Diabetes Care. 2014;37(8):2141-8.
75. Kilov G, Leow S, Thomas M. SGLT2 inhibition with dapagliflozin -- a novel approach for the management of type 2 diabetes. Aust Fam Physician. 2013;42(10):706-10.
76. Orme M, Fenici P, Lomon ID, Wygant G, Townsend R, Roudaut M. A systematic review and mixed-treatment comparison of dapagliflozin with existing antidiabetes treatments for those with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by sulfonylurea monotherapy. Diabetol Metab Syndr. 2014;6:73.
77. Samson SL, Garber A. GLP-1R agonist therapy for diabetes: benefits and potential risks. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2013;20(2):87-97.
78. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. Am J Med. 2011;124(1 Suppl):S3-18.
79. Gualandro DM, Azevedo FR, Calderaro D, Marcondes-Braga FG, Caramelli B, Schaan BD, et al. I Diretriz sobre Aspectos Específicos de Diabetes tipo 2 Relacionados a cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2014;102(5 Supl 1):1-30.
80. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(5):639-44.
81. Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis - a case for personalised treatment based on pathogenic targets. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(1):3-14.
82. Doycheva I, Loomba R. Effect of metformin on ballooning degeneration in nonalcoholic steatohepatitis (NASH): when to use metformin in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Adv Ther 2014; 31(1):30-43.
83. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA. 2011;305(16):1659-68.

Obesidade e Cirurgia Bariátrica: Indicações e Resultados

Marco Aurelio Santo
Denis Pajecki
Daniel Riccioppo
Roberto de Cleva
Ivan Cecconello

SUMÁRIO

Introdução

O tratamento cirúrgico da obesidade grave é até o momento o meio mais eficaz de promoção sustentada de perda de peso. Esse fato foi comprovado por estudos clínicos observacionais e de metanálise. Atualmente, mais de 340 mil procedimentos bariátricos são realizados anualmente, um terço deles nos Estados Unidos. Em um dos estudos clínicos mais relevantes, observou-se melhor controle de peso em longo prazo em pacientes operados, independentemente da técnica utilizada, quando comparados a um grupo-controle seguido com tratamento clínico, além do melhor controle de doenças associadas (diabetes tipo 2 [DM2], hipertensão arterial, apneia do sono, dislipidemia, esteato-hepatite [EHNA) e consequente redução dos índices de mortalidade a longo prazo no grupo operado[1]. Em estudos de metanálise, observou-se perda de excesso de peso (PEP) em longo prazo que variou de 47,5 a 77%, dependendo da técnica utilizada, controle do DM2 de 75 a 90%, da hipertensão arterial de 70 a 85% e da apneia obstrutiva do sono de 80 a 95%[2,3]. Em que pesem os custos do procedimento cirúrgico, que podem variar de 10 mil a 25 mil dólares americanos (dependendo do país aonde é realizado), a cirurgia bariátrica se mostrou uma estratégia custo-efetiva no tratamento da obesidade em longo prazo, reduzindo o custo do controle das comorbidades em mais da metade[4].

Todavia, a cirurgia bariátrica, independentemente do método, é um procedimento de alta complexidade a qual complicações clínicas e cirúrgicas podem estar associadas. A seleção e o preparo adequado dos pacientes no pré-operatório e a realização dos procedimentos por equipes especializadas tem importantes implicações em termos de morbidade e mortalidade cirúrgica.

Classificação e indicações de tratamento cirúrgico da obesidade

O índice de massa corpórea (IMC), calculado pela fórmula [peso (kg)/altura(m)²] é método simples e prático para a avaliação do nível de gordura de cada indivíduo. A partir do IMC, os pacientes com obesidade são classificados em graus I, II e III ou obesidade mórbida (Tabela 1). Indivíduos com IMC ≥ 50 kg/m² e aqueles com IMC ≥ 60 kg/m² são classificados como superobesos (SO) e supersuperobesos, respectivamente. Para fins de indicação de tratamento cirúrgico, o IMC é ainda o principal critério utilizado.

Os critérios para indicação de tratamento cirúrgico da obesidade foram definidos por reunião de consenso promovida pelo NIH (National Institute of Health, EUA), em 1991, e adotados no Brasil por Portaria do Ministério da Saúde e Resolução do Conselho Federal de Medicina. Esses critérios se baseiam no IMC, no tempo de evolução da doença e na presença de comorbidades (doenças causadas ou agravadas pela obesidade). Definiram-se também critérios de exclusão ou contraindicação cirúrgica

Tabela 1. Classificação da obesidade baseada no IMC

Normal	Sobrepeso	Obesidade grau I	Obesidade grau II	Obesidade grau III
20 a 25	25 a 30	30 a 35	35 a 40	> 40

baseados em idade, afecção psiquiátrica descompensada e causas secundárias de obesidade.

Em relação ao IMC, os critérios de indicação são:

- IMC ≥ 40 kg/m², independentemente da presença de comorbidades.
- IMC entre 35 e 40 kg/m² na presença de comorbidades.

Embora adotado universalmente, em algumas situações, o IMC pode ser um critério ambíguo para indicação cirúrgica. Pacientes com IMC > 35 kg/m² e distribuição de gordura periférica (tipo ginecoide) podem ser referenciados para a cirurgia, enquanto outros com IMC < 35 kg/m², mas com distribuição central (tipo androide) associado a comorbidades (diabetes, hipertensão, arterial, dislipidemia, síndrome metabólica) podem, por esse critério isolado, ser preteridos. Por essa razão, a doença metabólica, em especial o DM2, tem sido foco de maior atenção, e não o IMC exclusivamente, como critério de indicação cirúrgica. Nesse sentido, estão sendo estabelecidos em todo o mundo protocolos de pesquisa para avaliação dos resultados do controle do diabetes em obesos com IMC < 35 kg/m². Mais recentemente, a classificação da obesidade de Edmonton deixou o IMC em segundo plano e deu mais ênfase às comorbidades associadas e sua gravidade, bem como a aspectos relacionados à funcionalidade. Desse modo, foi possível definir estádios clínicos da doença, com diferentes níveis de mortalidade. Não obstante, essa classificação ainda não foi incorporada aos protocolos internacionais de indicação cirúrgica.

Em relação ao tempo de evolução da doença, os critérios de indicação são:

- Apresentar IMC e comorbidades nas faixas definidas no critério anterior há pelo menos 2 anos e ter realizado tratamentos convencionais prévios com insucesso ou recidiva do peso, por meio de dados colhidos na história clínica.
- Essa exigência não se aplica a casos de pacientes com IMC maior que 50 kg/m² e para pacientes com IMC entre 35 a 50 kg/m² com doenças de evolução progressiva ou risco elevado.

São consideradas comorbidades, para fins de indicação de tratamento cirúrgico: DM2, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, apneia obstrutiva do sono, EHNA, artropatias graves, discopatias, ovários policísticos, pneumopatias.

Em relação à idade, não há restrições específicas para pacientes entre 18 e 65 anos. Em pacientes acima de 65 anos, deve ser feita avaliação individual, considerando-se risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento. Deve-se levar em conta na escolha do procedimento as limitações orgânicas da idade, especialmente no campo da mobilidade e da funcionalidade. Resolução recente do Ministério da Saúde contemplou a indicação para pacientes acima de 65 anos, desde que avaliadas as premissas descritas. Na Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP, os pacientes com mais de 60 anos são avaliados rotineiramente em relação à funcionalidade. Em estudo realizado com este grupo de pacientes no pré-operatório, observou-se piora significativa de parâmetros de funcionalidade quando o IMC foi superior a 46 kg/m², reforçando a indicação cirúrgica neste grupo em particular. Da mesma forma, pacientes entre 16 e 18 anos também passaram a ser contemplados para eventual indicação cirúrgica, sendo o IMC avaliado em termos de percentil (escore-z > +4 na análise do IMC por idade) e análise da idade óssea pela consolidação das epífises de crescimento, enfatizando-se a avaliação criteriosa do risco-benefício, realizada por equipe multiprofissional com participação de dois profissionais médicos especialistas na área. Apesar do aumento da incidência de obesidade grave na população adolescente, observada nas últimas décadas, ainda há grande resistência entre endocrinologistas, pediatras e hebiatras para indicação de cirurgia nesses pacientes. Nos últimos 5 anos, foram operados 20 adolescentes nesta unidade, o que representou 2,9% do total de pacientes operados. A indicação para tratamento cirúrgico em adolescentes com obesidade grave portadores de síndrome de Prader-Willi, ou outras síndromes genéticas similares, deve ser feita após avaliação individualizada, que inclui critérios clínicos, psicológicos e sociais.

São consideradas contraindicações ao tratamento cirúrgico: causas endócrinas tratáveis de obesidade, dependência de álcool ou outras drogas ilícitas, doenças psiquiátricas graves e sem controle, risco anestésico e cirúrgico elevado (ASA IV) e pacientes com dificuldade de compreender riscos, benefícios, resultados esperados, alternativas de tratamento e mudanças no estilo de vida requeridas com a cirurgia bariátrica.

Estima-se que no Brasil existam aproximadamente 4 milhões de pessoas com obesidade mórbida, com expressivo aumento do número de cirurgias realizadas nos últimos anos.

Composição corporal na obesidade grave

A obesidade mórbida tem como característica uma grande alteração dos compartimentos corporais, com aumento do depósito de gordura, e também aumento das relações de água extracelular (AEC) para água intracelular (AIC) e da água corporal total (ACT). Essas alterações fazem com que os métodos comumente utilizados para avaliar a composição corporal em indivíduos eutróficos, com sobrepeso ou obesidade moderada apresentem limitações em obesos mórbidos.

- Medidas antropométricas: a estimativa da composição corporal por meio de medidas antropométricas tem baixo custo e utiliza medidas relativamente simples como massa, estatura, perímetros, diâmetros ósseos e espessuras de dobras cutâneas[4]. As medidas mais utilizadas para avaliar a gordura corporal (GC) são as pregas cutâneas, baseando-se no fato de que aproximadamente metade do conteúdo corporal de gordura fica depositado debaixo da pele[5].

■ Impedância bioelétrica (BIA): é um método barato, não invasivo, portátil e de operação simples. Estima os compartimentos corporais pela medida de impedância do corpo, baseando-se em um modelo de corpo cilíndrico e de condutibilidade constante. Existem aparelhos que emitem uma corrente elétrica de frequência única (unifrequenciais) e outros que emitem várias frequências distintas (multifrequenciais)[4]. A resistência de uma substância é proporcional à variação de voltagem de uma corrente elétrica a ela aplicada, sendo observadas diferentes resistências nos diversos compartimentos corporais. Os ossos e a gordura constituem um meio de baixa condutibilidade (pela pequena quantidade de água), enquanto a massa muscular e outros tecidos ricos em água e eletrólitos permitem facilmente a passagem da corrente elétrica.

A maioria dos estudos relata que a BIA subestima a GC e superestima a massa magra (MM) em obesos mórbidos, com tendência crescente com o aumento de GC[6]. Essa alteração decocorre provavelmente do excesso de hidratação do tecido magro[7], o qual a BIA interpreta como MM e das alterações no formato do corpo. Equações de correção foram desenvolvidas para solucionar as limitações oferecidas pelo método[6,8].

■ Pletismografia: o método mensura o volume corporal com base no deslocamento aéreo causado pelo corpo dentro de uma cápsula de medição e a GC é mensurada com base na equação de Siri (porcentagem de gordura = 495/densidade-450)[9]. Uma grande limitação de seu uso é o alto custo, complexidade operacional e disponibilidade.

■ DXA (absortometria de raios X de dupla energia): inicialmente utilizado apenas para realização de densitometria óssea, foi posteriormente aceito como o padrão-ouro para determinação da composição corporal[10]. O método baseia-se na emissão de raios X convertidos por um filtro em picos fotoelétricos de baixa e alta energias que atravessam o corpo do paciente. A determinação da composição corporal é feita pela medida de atenuação dos picos fotoelétricos no corpo. Uma vantagem é a determinação da porcentagem e da localização da gordura. O método apresenta algumas limitações na obesidade mórbida, uma vez que presume valores constantes de hidratação (73,2%) e potássio na MM[8]. Além disso, é método de alto custo e grande complexidade operacional e é comum que o tamanho e/ou a massa corporal dos obesos mórbido exceda o limite do equipamento.

■ Índice de adiposidade corporal: o índice de adiposidade corporal (IAC) foi desenvolvido por Bergman et al.[11]. como alternativa para facilitar a estimativa de GC baseando-se em medidas antropométricas. Para esse fim, várias medidas antropométricas foram obtidas e correlacionadas com porcentagem de GC determinada pelo DXA. Circunferência do quadril e a altura foram as medidas que apresentaram maior correlação com adiposidade e, portanto, foram as escolhidas para o desenvolvimento da equação: IAC = (circunferência quadril/altura X altura) -18. O IAC mostrou-se vantajoso também para predizer o risco cardiovascular em um estudo realizado com mulheres obesas pós-menopausa, relacionando-se com sensibilidade à insulina, proteína C-reativa, leptina e gordura visceral[12]. Em recente estudo realizado na Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP, o IAC foi utilizado para avaliação corporal de obesos mórbidos permitindo a formulação de equação de correção, mostrando-se eficaz na determinação da quantidade de GC, comparando-se à análise realizada por BIA.

Mecanismos de funcionamento das operações

A resposta metabólica apropriada para gerar saciedade e secreção de insulina dependem fundamentalmente da percepção do conteúdo da ingestão alimentar pelo trato digestivo. O volume é registrado pelo trato gastrintestinal superior, enquanto o valor nutricional é detectado mais distalmente[13]. Nutrientes ingeridos oralmente resultam em uma secreção de insulina mais eficiente do que aquela causada por uma injeção intravenosa. Esse efeito reflete a percepção do trato gastrintestinal ao alimento e é causado pela secreção de vários entero-hormônios, em especial o glucagon *like* peptídeo 1 (GLP-1), que promove a liberação pós-prandial de insulina[14-16] e melhora a função das células pancreáticas[17]. Outros entero-hormônios, como o polipeptídeo YY (PYY) e a oxintomodulina (OXM), juntamente com o GLP-1, causam retardo no trânsito gastrintestinal, levando à saciedade. O polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) também contribui para a resposta pós-prandial de insulina[16,18,19].

A observação de que cirurgias destinadas ao tratamento da obesidade grave melhoram muito a DM2 despertou a possibilidade que a significativa perda de peso fosse responsável por esta melhora[20]. Entretanto, o retorno da glicemia aos níveis normais é observado logo nos primeiros dias após a cirurgia, sugerindo que a perda de peso não explique inteiramente esse processo. Efeitos relacionados com os entero-hormônios, em especial o GLP-1 e o PYY, suas ações sobre o sistema nervoso central e o aparelho digestivo aparecem como responsáveis pela melhora do controle do metabolismo da glicose. A pobre sinalização dos nutrientes ingeridos no trato digestivo em face ao refinamento e à pré-digestão da dieta moderna, que acaba sendo rapidamente absorvida e, consequentemente, não estimulando os fatores neuroendócrinos, é um dos fatores a contribuir para desencadear a DM2[21].

Após a operação de *bypass* gástrico em Y de Roux, podem ser observadas saciedade precoce e diminuição do volume da refeição. Há, inicialmente, diminuição na secreção de grelina e consequentemente o efeito anorexígeno, além da chegada mais rápida dos nutrientes ao intestino distal, que estimula a liberação de PYY e GLP-1, acarretando a diminuição da ingestão alimentar e melhora da tolerância à glicose[13].

Fica cada vez mais claro que os benefícios no controle do peso e do diabetes nos pacientes obesos mórbidos submetidos a tratamento cirúrgico dependem de um rea-

justamento da secreção dos entero-hormônios. No entanto, ainda não estão claramente definidos os fatores clínicos ou laboratoriais que possam predizer evolução melhor ou pior tanto do controle do peso quanto da DM após procedimentos cirúrgicos. Estudos com avaliação da célula-beta produtora de insulina, assim como a identificação de fatores associados ao desencadeamento do processo de reganho de peso são fundamentais para se delinearem as implicações clínicas da recorrência da obesidade e demais doenças associadas.

Avaliação e preparação pré-operatória

Devido às inúmeras doenças associadas ao paciente obeso, preconiza-se que seja avaliado e acompanhado por uma equipe multidisciplinar, coordenada por um médico cirurgião bariátrico, tanto no período pré quanto no acompanhamento pós-operatório, contando com endocrinologista, outros especialistas clínicos (pneumologista, cardiologista), psiquiatra, psicólogo e nutricionista, além de fisioterapeutas, enfermeiros, assistentes sociais, professores de educação física, e outros.

No preparo pré-operatório, cabe à equipe multidisciplinar quantificar os riscos perioperatórios, determinando medidas, condutas e cuidados, a fim de se otimizar a segurança e os resultados do tratamento cirúrgico.

Do ponto de vista clínico, deve-se focar a anamnese na história evolutiva do peso, na identificação de fatores que contribuíram para o ganho ponderal e nos antecedentes patológicos e cirúrgicos. Os exames complementares são necessários para identificar condições que possam piorar o risco cirúrgico do indivíduo, na avaliação de comorbidades relacionadas à obesidade e na correção precoce de alterações que possam favorecer complicações pós-operatórias. Nesse contexto, a avaliação do risco cirúrgico segue os mesmos protocolos preconizados para avaliação de pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas[22,23] acrescido de exames que avaliarão os aspectos específicos da obesidade e do trato gastrintestinal, importantes para a segurança e o sucesso da cirurgia.

Assim, endoscopia digestiva alta (com pesquisa de *H. pylori*) e ultrassonografia abdominal (pesquisa de colelitíase e alterações estruturais hepáticas) são realizados rotineiramente nesses pacientes.

Particularmente, a avaliação de aspectos relacionados à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e suas consequências tem merecido atenção. A prevalência da DHGNA na população geral varia, em algumas séries, entre 10 e 30% enquanto entre obesos mórbidos atinge 84 a 96%[24]. A DHGNA apresenta um espectro de evolução histológica caracterizado por esteatose, inflamação lobular, balonização celular e fibrose. Em obesos mórbidos acometidos pela DHGNA, observa-se processo de EHNA em 25 a 55% dos casos, com fibrose em ponte ou cirrose em 2 a 12% dos pacientes[24]. Estima-se que 15 a 20% dos portadores de EHNA evoluirão para cirrose[25]. A avaliação laboratorial, mesmo em vigência de doença avançada do fígado, pode mostrar-se pouco alterada, não sendo possível estabelecer uma relação linear entre os testes laboratoriais usualmente empregados para seguimento de pacientes com doença hepática e um diagnóstico específico[26,27]. O ultrassom apresenta dificuldades técnicas devido ao excesso de peso e dificuldade anatômica. O diagnóstico diferencial entre DHGNA, EHNA e cirrose tem como padrão-ouro a biópsia hepática, a qual apresenta diversas limitações, além de riscos por se tratar de procedimento invasivo[28,29]. O aspecto macroscópico do fígado no intraoperatório de cirurgias bariátricas também não é suficiente para que se estabeleça um diagnóstico correto das formas avançadas da doença hepática[30]. Dessa maneira, o uso de testes laboratoriais não invasivos para predição de doença hepática avançada apresenta importância crescente no diagnóstico e no acompanhamento de pacientes obesos mórbidos. Em estudo realizado na Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP foram analisados retrospectivamente 652 pacientes portadores de obesidade mórbida com exames laboratoriais completos para cálculos dos testes não invasivos no período pré-operatório. Foram calculados os seguintes índices preditores de cirrose: APRI, AAR, índice AP, CDS e HALT-C. Os resultados obtidos com os índices foram comparados com os resultados de 96 biópsias hepáticas realizadas por indicação clinicocirúrgica durante o ato operatório. As biópsias foram classificadas segundo Brunt[28]. Concluiu-se que APRI é o melhor índice clinicolaboratorial para predizer a doença hepática avançada em pacientes com obesidade mórbida. Valores de APRI abaixo de 0,51 afastam fibrose avançada ou cirrose (estádios 3 e 4 de Brunt) com sensibilidade de 100% e especificidade de 98% (com valor preditivo positivo de 75% e valor preditivo negativo de 100%).

No Quadro 1, estão listados os exames laboratoriais habitualmente solicitados na avaliação pré-operatória do candidato à cirurgia bariátrica. Na suspeita clínica de causas secundárias de obesidade (síndrome de Cushing em particular), deve-se proceder a complementação laboratorial. Outras avaliações como espirometria para avaliação da capacidade pulmonar, teste de polissonografia para avaliação da apneia do sono e ecoDoppler venoso de membros inferiores devem ser solicitados de maneira individualizada.

Entre as recomendações de preparo pré-operatório está a cessação do tabagismo por pelo menos oito semanas antes da operação, com intuito de reduzir o risco de complicações pulmonares e tromboembólicas. Contraceptivos orais devem ser suspensos por pelo menos 1 semana antes da operação e outros métodos de contracepção devem ser considerados para o pós-operatório, uma vez que não há dados suficientes sobre segurança e eficácia após a cirurgia bariátrica.

Do ponto de vista nutricional, mensurações antropométricas e avaliação do estado nutricional são realizadas por meio de exame físico. A composição corporal pode ser avaliada por impedanciometria e exames laboratoriais são úteis na avaliação de deficiências existentes ainda no pré-operatório (incluindo a dosagem de micro-

nutrientes) e que tendem a se agravar após a cirurgia. A orientação de dieta para perda ponderal pré-operatória (aproximadamente 10% do peso) é particularmente importante para os pacientes com IMC > 50 kg/m².

Os candidatos à cirurgia também devem realizar avaliação de saúde mental antes do procedimento. Nessa avaliação, são investigadas condições relativas que possam, eventualmente, contraindicar a operação: dependência atual por álcool ou outras drogas, esquizofrenia descompensada, distúrbio bipolar descompensado, bem como aspectos psicológicos que possam afetar o resultado do tratamento cirúrgico: motivação, adesão ao tratamento, mudanças de comportamento, alterações de humor e expectativas, entre outros.

Tendo passado por todas as etapas de avaliação clínica, nutricional e psicológica, bem como por orientação educativa sobre os procedimentos que serão realizados e seus riscos, o paciente e um familiar deverão assinar termo de consentimento livre informado antes da realização da operação.

São fatores de risco associados a maiores morbidade e mortalidade (complicações graves e morte): IMC > 55 kg/m², cardiopatia, embolia pulmonar pregressa e apneia obstrutiva grave[22]. A perda de peso pré-operatória, em particular nos pacientes SO, é importante para facilitação do procedimento, redução da incidência de complicações e redução da mortalidade.

As maiores morbidade e mortalidade cirúrgicas derivadas da SO origina-se da maior dificuldade técnica, da presença e da gravidade de comorbidades relacionadas diretamente com o grau de obesidade e tempo de doença, menor mobilidade e menor reserva para reação a possíveis adversidades decorrentes de complicações.

Tecnicamente, as cirurgias em SO são mais difíceis[31,32], sejam por laparotomia ou laparoscopia, principalmente pela esteato-hepatomegalia, pelo tamanho e peso do grande omento, pela espessura e encurtamento do mesentério, pela maior espessura da parede abdominal, acarretando incisões mais amplas para adequada exposição do campo operatório. Todos esses fatores influenciam sobremaneira a exposição da transição esofagogástrica e o ângulo de His, causando maior tensão na anastomose gastroentérica, e aumentando os riscos de sangramentos em fígado, baço e mesentérios.

Dietas de muito baixo valor energético são extremamente eficientes na perda ponderal aguda. Duas semanas de dieta líquida hipocalórica gera diminuição significativa de volume hepático, assim como mudança de composição corporal com diminuição de massa gorda[33].

Em estudo na Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP, foram avaliados 101 pacientes obesos graves internados para realização de cirurgia bariátrica recebendo rotineiramente dieta de muito baixo valor calórico, em média de 600 kcal/dia ou 5 a 6 kcal/kg peso atual/dia, desde a admissão hospitalar até a véspera da cirurgia. Durante a permanência média de 9 dias, a perda ponderal média foi de cerca de 5 kg e redução média no IMC de 1,5 pontos, determinando redução principalmente de massa gordurosa, avaliada por bioimpedância.

Períodos mais prolongados de observação mostram resultados mais substanciais. Em 12 semanas de dieta de valor calórico muito baixo, em média 456 a 680 kcal/dia, observou-se perda média de 10% do peso inicial, queda média de 5 pontos no IMC, com diminuição da morbidade cirúrgica[34].

Experiência do HCFMUSP juntamente com o Hospital Auxiliar de Suzano mostrou que pacientes SO mantidos sob dieta de muito baixo valor calórico (a carga calórica diária durante a internação variou de 600 a 1.500 kcal/24 horas, com média de 961,8 kcal/24 horas, correspondendo a 5 kcal/kg/24 horas), apresentaram cerca de 10 e 15% de perda ponderal em 7,7 e 15 semanas, respectivamente, não havendo mais perda de peso significativa após este período. As implicações assistenciais desse programa são de grande relevância clínica, uma vez que permite obter baixos índices de morbidade e letalidade em uma população de pacientes obesos de alto risco para complicações.

Técnicas cirúrgicas e endoscópicas

As técnicas cirúrgicas empregadas no tratamento da obesidade grave são historicamente classificadas em restritivas, disabsortivas e mistas. Entretanto, na medida que avançou o conhecimento sobre o papel dos entero-hormônios na fisiologia do controle da fome e da saciedade e sobre todas as demais repercussões na esfera metabólica, esta classificação perdeu o próprio racional.

Quadro 1. Exames laboratoriais habituais para avaliação pré-operatória em cirurgia bariátrica

Hemograma	Eletrólitos	Perfil lipídico
Glicemia	Insulinemia	Enzimas hepáticas
Coagulograma	Ureia e creatinina	Ácido úrico
Albumina	Ácido fólico	Vitamina B12
Ferro	Ferritina	Hormônios tireoidianos
PTH	25 (OH) vitamina D3	Gasometria arterial*
Sorologias para hepatites B e C e HIV	Beta-HCG para mulheres em idade fértil	

* Casos selecionados.

As técnicas puramente disabsortivas (grandes derivações intestinais, derivação jejunoileal) foram as primeiras empregadas para este fim, ainda nos anos 1950, tendo sido abandonadas em meados dos anos 1970, dados os altos índices de complicações de cunho nutricional e metabólico.

Técnicas restritivas

Banda gástrica ajustável

A banda gástrica ajustável (BGA) é um dispositivo de silicone constituído de uma banda ou cinta, um cateter e um portal de ajuste (Figura 1). A banda é colocada ao redor da porção proximal do estômago próximo à cárdia por técnica cirúrgica videolaparoscópica e seu ajuste realizado posteriormente, de forma gradual, no consultório médico ou na sala de radiografias, para controle do estreitamento do lúmen gástrico. A medida em que é feito o ajuste, pela instilação de líquido no portal, a banda comprime a parede gástrica e diminui o diâmetro interno para passagem de alimentos (Figura 2). Dessa maneira, obriga o paciente a mastigar mais os alimentos e a comer mais devagar. Se a BGA não estiver bem ajustada, a restrição será insuficiente, o volume ingerido excessivo e a perda de peso pequena. Por outro lado, se a insuflação for exagerada, haverá grande dificuldade para ingestão de alimentos sólidos. Nessa situação, o paciente poderá apresentar disfagia, regurgitação e sintomas de refluxo gastroesofágico.

Trata-se então de método puramente restritivo, que não modifica a secreção entero-hormonal no sentido de beneficiar a saciedade. Contribui para distorções no comportamento alimentar, que muitas vezes acarreta ingestão de alimentos líquidos e pastosos ricos em carboidratos. Há também a necessidade frequente de ajustes e, portanto, de acompanhamento com a equipe cirúrgica, o que acaba diminuindo com o passar do tempo. Por essas razões, o resultado da perda de peso é inferior ao observado em outros métodos e a frequência da indicação está diminuindo em todo o mundo.

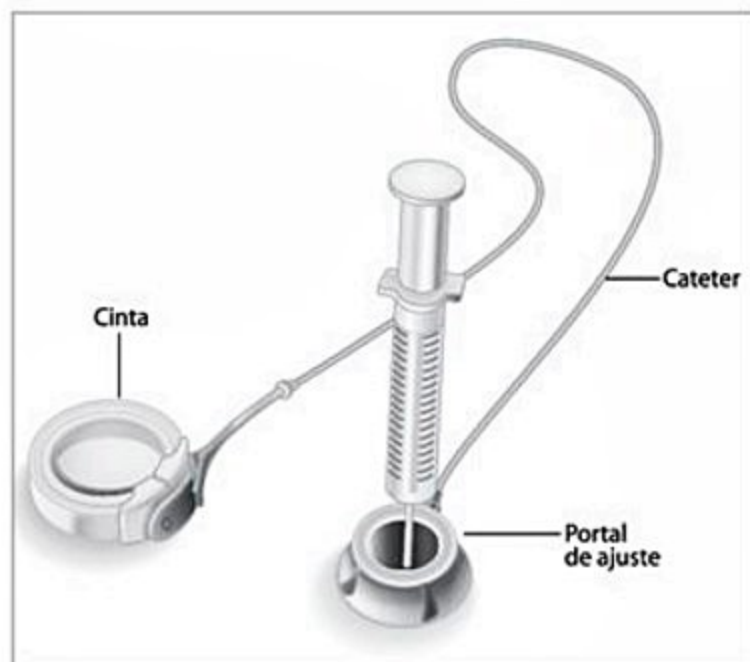



Figura 1. Banda gástrica ajustável.

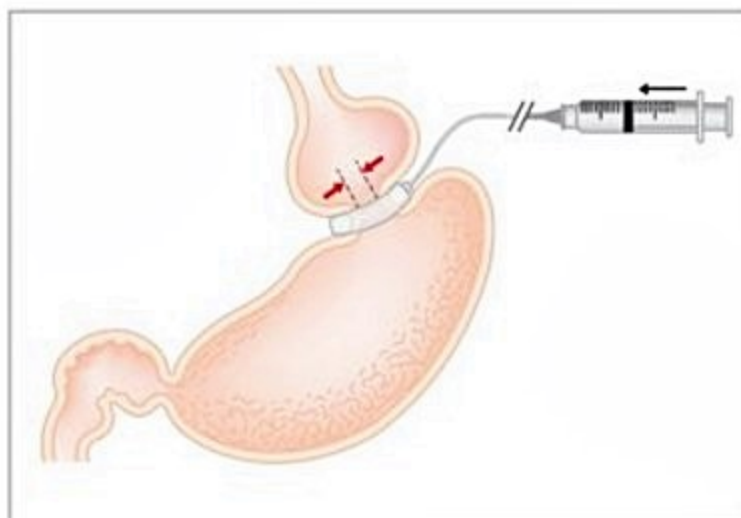



Figura 2. Mecanismo de ajuste da BGA: injeção de soro fisiológico pelo portal aumentando a compressão da parede gástrica e diminuindo o diâmetro de passagem.

Os resultados do tratamento cirúrgico com a BGA em grandes séries mostram percentual da PEP que varia de 45 a 60%[35]. A Figura 3 mostra a variabilidade observada na perda de peso em uma série de 20 pacientes acompanhada prospectivamente no HCFMUSP por 24 meses. Até o momento, após um tempo médio de 9 anos após a colocação da banda, sete pacientes tiveram a banda retirada e a cirurgia transformada em outra por perda insuficiente ou reganho de peso (um em gastrectomia vertical e seis em derivação gastrojejunal). Uma paciente teve apenas a banda retirada por complicação e um está em preparo para cirurgia revisional, também por reganho de peso.

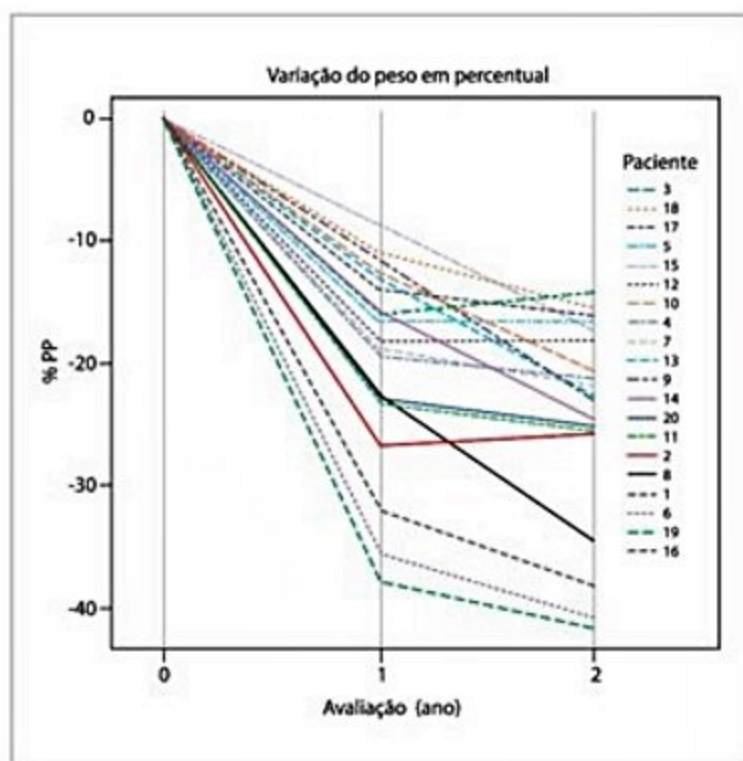



Figura 3. Variação de perda de peso total (%PP) com BGA em uma série controlada de pacientes no HCFMUSP (n = 20).

As complicações tardias mais frequentes são o prolapso do estômago por baixo da banda (o deslizamento ocorre em até 5% dos casos) e a erosão da banda para dentro do estômago (migração ou extrusão, ocorre em aproximadamente 1% dos casos). O quadro clínico do deslizamento se caracteriza por intolerância alimentar, vômitos pós-prandiais e sintomas de refluxo. O diagnóstico pode ser feito com uma radiografia simples no qual se vê mudança da banda do eixo habitual. O tratamento inicial é o completo esvaziamento da banda, seguido do tratamento cirúrgico, preferencialmente videolaparoscópico, para reposicionamento. O tratamento da migração é a retirada cirúrgica (por videolaparoscopia) ou endoscópica da banda.

Gastrectomia vertical

A gastrectomia vertical *sleeve gastrectomy* (Figura 4) não é considerada procedimento puramente restritivo, uma vez que, apesar de a redução da capacidade gástrica, há também um componente hormonal importante, caracterizado pela redução da secreção de grelina, decorrente da ressecção do fundo gástrico. Acredita-se que esse efeito hormonal da cirurgia seja mais importante que a restrição pura e simples para o controle da fome e melhora da saciedade pós-prandial. A técnica é realizada preferencialmente por videolaparoscopia e consiste em ressecar verticalmente o estômago, a partir de um ponto na grande curvatura, a aproximadamente 4 cm do piloro e em direção ao ângulo de His. O grampeamento é calibrado por uma sonda de 32 a 40 French (dependendo da preferência do cirurgião), que é passada pelo anestesista através da boca do paciente. O procedimento é realizado há mais de 20 anos como tempo gástrico da cirurgia de *duodenal switch* e, mais recentemente, como procedimento cirúrgico isolado. Os resultados com a aplicação dessa técnica mostram perda de peso mais acentuada nos primeiros 3 anos quando comparada a BGA. Por essa razão, a indicação aumentou muito nos últimos anos e atualmente é a segunda operação bariátrica mais realizada no mundo, ficando atrás somente da gastroplastia com derivação gastrojejunal. A perda de peso média observada com essa técnica, em acompanhamentos de cinco anos, é de 60% do peso. Em pacientes com IMC $\leq$ 40 kg/m², a perda é semelhante à observada na derivação gastrojejunal. Em alguns estudos, o resultado das duas técnicas aplicadas em pacientes com IMC entre 40 e 50 kg/m² também foi semelhante. Entretanto, aspectos técnicos que determinam o volume da bolsa gástrica ao final da gastrectomia podem interferir no resultado e isso explica alguns dos resultados antagônicos observados na literatura. No HCFMUSP, o volume da câmara gástrica é estudado por meio de tomografia com reconstrução em 3D e medição do volume gástrico feita com programa específico. Em pacientes com IMC > 50 kg/m² (SO), a perda de peso parece ser inferior à da derivação gastrojejunal. A técnica também tem sido indicada em situações ditas de exceção, ou seja, pacientes candidatos à cirurgia bariátrica, mas que apresentam condições desfavoráveis à realização de um desvio intestinal (anemia crônica, distúrbios do metabolismo do cálcio, hepatopatia crônica, idade mais avançada, pacientes muito jovens, cirurgia intestinal prévia, entre outras).

■ **Figura 4.** Gastrectomia vertical (*sleeve*).

O método é irreversível e destaca-se que a atenção a detalhes técnicos nessa operação é de suma importância para que o estômago reduzido fique de formato adequado. Caso contrário, há aumento na incidência de complicações precoces e tardias (principalmente refluxo gastroesofágico) e do reganho de peso em longo prazo.

A técnica também foi avaliada em relação ao controle de comorbidades, tendo se mostrado eficaz. Em relação ao controle do diabetes, em particular, mostrou-se mais eficaz nos pacientes com graus mais leves da doença e menos nas formas mais graves (pacientes mais idosos, maior tempo de duração da doença, menor reserva pancreática).

Por não haver desvio intestinal, não se esperam graves problemas relacionados a carências nutricionais com essa técnica. Alguns estudos, entretanto, demonstraram a necessidade de reposição periódica de vitamina B12. Recomenda-se, entretanto, a suplementação vitamínica e de micronutrientes nos primeiros meses de pós-operatório, na fase de adaptação alimentar.

Técnicas mistas

Com predomínio restritivo (derivação gastrojejunal em Y de Roux com ou sem anel constritor)

O modelo cirúrgico da derivação gastrojejunal em Y de Roux como conhecido hoje ([Figura 5] bolsa gástrica pequena junto à grande curvatura, alça alimentar de 100 a 120 cm e alça biliopancreática de 50 a 60 cm) é fruto do desenvolvimento e do aprimoramento de técnicas

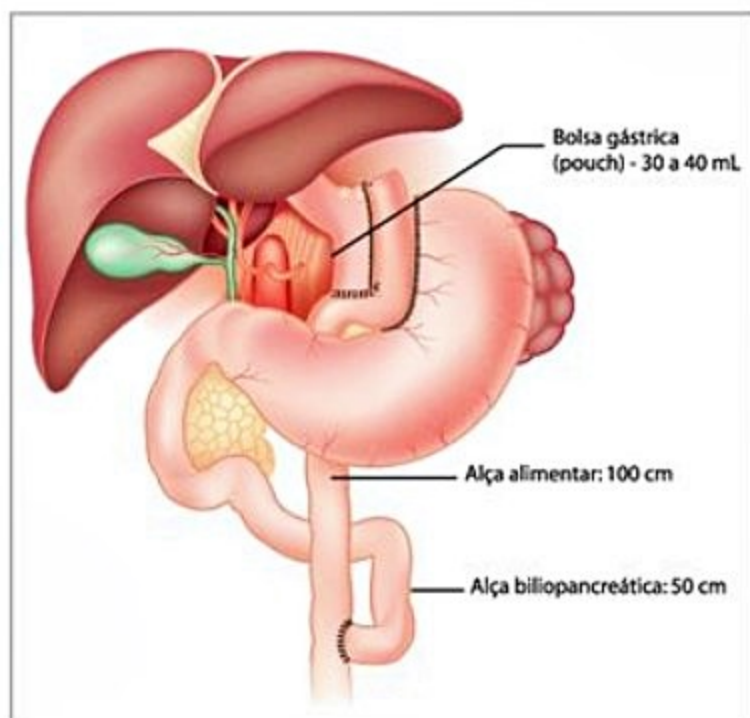



Figura 5. Derivação gastrojejunal em Y de Roux sem anel – modelo atual.

que passaram a ser empregadas a partir do final dos anos 1960, especialmente com Torres, no início da década de 1980. Linner foi pioneiro na adoção de bandagem (anel constritor) na saída da bolsa, para acentuar a redução ponderal das derivações em Y de Roux. Fobi e Capella aprimoraram a derivação gastrojejunal em Y de Roux com anel de restrição e padronizaram, cada qual com seus próprios pormenores técnicos, esta técnica cirúrgica. Embora a maioria dos cirurgiões bariátricos nos Estados Unidos continuasse a realizar a operação sem a colocação de anel, a sistematização proposta por Fobi e Capella (Figura 6) foi amplamente divulgada e adotada como modelo cirúrgico principal pelos cirurgiões brasileiros a partir do início dos anos 1990, graças ao incansável trabalho de Garrido Jr.[36], a partir da experiência no HCFMUSP.

A padronização técnica das operações, a evolução do material cirúrgico e o equipamento anestésico (conferindo segurança aos procedimentos) e os bons resultados do tratamento cirúrgico da obesidade grave por esse método levaram, a partir do final da década de 1990, ao aumento expressivo do número de cirurgias, passando de aproximadamente 10 mil ao ano nos Estados Unidos, em 1998, para mais 100 mil ao ano, em 2003. Paralelamente, houve o advento da cirurgia laparoscópica e a divulgação, por diferentes autores, da técnica para realização das derivações gastrojejunais por esta via, na maioria, sem a utilização de anel. Nos últimos anos, a via laparoscópica se tornou preferencial.

Os resultados de perda de peso da derivação com anel apresentados por Fobi e Capella foram superiores à média de resultados obtidos com a derivação sem anel. Fobi relatou PEP de 75,7% em 5 anos e 72,2% em 10 anos. Capella relatou PEP de 77% em 5 anos e de 82% quando ana-

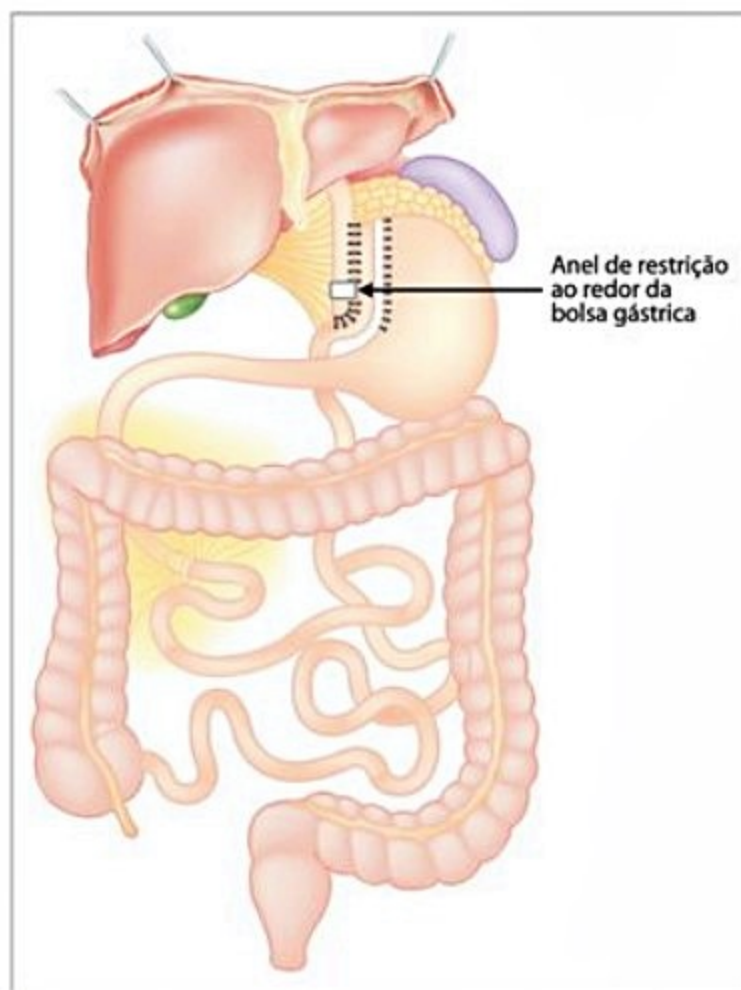



Figura 6. Derivação gastrojejunal em Y de Roux pela técnica de Capella – com anel.

lisados apenas os pacientes com IMC < 50 kg/m². No HC-FMUSP, a PEP com a técnica de Capella, em 8 anos, foi de 72% em uma população com IMC médio inicial de 56 kg/m²[37] e Christou et al. apresentaram resultados bastante semelhantes após 10 anos de acompanhamento, com 83% dos pacientes[38]. Apesar da diferença em termos de perda de excesso de peso entre a derivação com e a sem anel, o índice de resolução das principais comorbidades (DM2, hipertensão arterial, dislipidemia e apneia do sono) foi semelhante nas casuísticas de Fobi, Capella, HCFMUSP e dos principais autores da derivação sem anel.

Em estudo de metanálise que avaliou casuísticas de derivação gastrojejunal com e sem anel, a melhora ou a resolução da hipertensão arterial foi de 85%, do DM2 de 92% e a redução da taxa de triglicérides de 100 mg/dL em média. Esse fato aliado a eventuais complicações relacionadas à presença do anel pode explicar o motivo pelo qual sua utilização nos Estados Unidos e no Brasil ficou restrita a poucos centros.

Estudo recentes que avaliaram o resultado da perda de peso com o *bypass* sem anel, após 3 anos de seguimento, mostrou que a perda de peso média foi de 31,5% do peso inicial e 46,5% dos pacientes tiveram perda de aproximadamente 30 e 29,8% dos pacientes tiveram perda de mais de 35% do peso. Por outro lado, 21,5% tiveram perda de pouco mais de 20% (resultado regular) e 2,1% tiveram perda média de 10% do peso inicial (falência de

tratamento). Em relação ao diabetes, tem-se demonstrado que a chance de remissão da doença após a cirurgia depende de fatores que, em última análise, exprimem o grau de reserva pancreática do paciente no pré-operatório. Nesse sentido, idade superior a 55 anos, tempo de diabetes acima de 10 anos, uso de insulina e peptídeo C basal baixo foram fatores identificados como de pior prognóstico para controle da doença[39].

As complicações mais frequentes relacionadas ao anel são o deslizamento para porções mais inferiores da bolsa, junto à anastomose gastrojejunal e a migração para dentro da bolsa. Fobi relata incidência de 1,63% de migração do anel na sua casuística inicial. No HCFMUSP, a incidência foi de 6% nos 150 primeiros casos. A migração do anel pode levar à perda de efeito restritivo e o tratamento é a retirada por endoscopia. O deslizamento causa aumento do efeito restritivo e intolerância alimentar, comumente associado a vômitos que motivam a necessidade da remoção cirúrgica.

Nas derivações gastrojejunais clássicas, a alça biliopancreática tem aproximadamente 50 a 60 cm e a alça alimentar 100 a 120 cm. Utilizando-se alça biliopancreática de 100 cm e alça alimentar de 150 cm observou-se melhor perda de peso apenas nos pacientes com IMC inicial acima de 50 kg/m^2. Em contrapartida, é maior o risco de desenvolvimento de carências nutricionais[38].

Em relação aos distúrbios nutricionais, as carências mais frequentemente observadas nesse tipo de operação estão relacionadas na Tabela 2. O desvio duodenal e a maior restrição relativa ao consumo de carne estão associadas ao risco de carências principalmente de ferro, cálcio e vitamina B12. A carência de vitamina D pode surgir ao longo dos anos, mas é mais comum em operações com maior componente disabsortivo, bem como a desnutrição proteica.

Tabela 2. Incidência das principais carências nutricionais no pós-operatório da derivação gastrojejunal tipo Capella, no HCFMUSP[37]

	Valor (± 8 anos de seg.)	Incidência (%)
Albumina	4,1 ± 0,4	5,3
Cálcio total	9,3 ± 0,5	1,9
Cálcio ionico	5,0 ± 0,3	2,2
Magnésio	1,7 ± 0,5	32,1
Fosfato	3,8 ± 0,6	2,8
Hemoglobina	12,0 ± 1,8	50,8
Transferrina	329,7 ± 63,8	13,3
Ferritina	26,5 ± 28,9	36
Vitamina B12	191 ± 141	61,8
Zinco	72,5 ± 12,8	40
Vitamina D3	20,5 ± 15	60
Alfatocoferol	20,1 ± 6,3	15,5
Betacaroteno	0,24 ± 0,24	56,8

Com predomínio disabsortivo (derivação biliopancreática tipo Scopinaro ou tipo *duodenal switch*)

A derivação biliopancreática consiste em realizar gastrectomia parcial, associada à anastomose gastroileal em Y de Roux. Nessa técnica, o volume gástrico residual é maior do que nas derivações gastrojejunais, mas o desvio intestinal também é maior, com alça comum mais curta, conferindo efeito disabsortivo ao método. Na derivação tipo Scopinaro (Figura 7), a gastrectomia é do tipo horizontal, o estômago remanescente tem aproximadamente 250 mL e a alça comum de 50 cm. Na derivação tipo *duodenal switch* (Figura 8), a gastrectomia é do tipo vertical, com preservação do piloro, e a alça comum tem 100 cm. A alça comum maior no *duodenal switch* diminui um pouco a disabsorção de gordura, o que é de certo modo compensado pela gastrectomia vertical, que confere maior saciedade ao paciente, diminuindo a ingestão alimentar. Os resultados em longo prazo com a aplicação das duas técnicas mostram PEP em torno de 75%. Embora muito eficiente na promoção e na manutenção da perda de peso em longo prazo, bem como no controle de doenças metabólicas (diabetes, dislipidemias), está associada à maior incidência de deficiências nutricionais graves, quando comparada à derivação gastrojejunal ou aos métodos restritivos[2]. Por essa razão, representa hoje menos de 5% das operações bariátricas realizadas anualmente no mundo.

Novas propostas cirúrgicas com foco no efeito metabólico

Pacientes obesos mórbidos e com DM2 apresentam melhora significativa do diabetes quando submetidos a tratamento cirúrgico. Essa melhora se deve à perda de peso em si, com perda de gordura visceral e melhora da resistência insulínica, mas também por ação de hormônios de secreção intestinal (incretinas), que melhoram a secreção de insulina pelo pâncreas. Desse modo, o controle do diabetes ocorre menos frequentemente em pa-

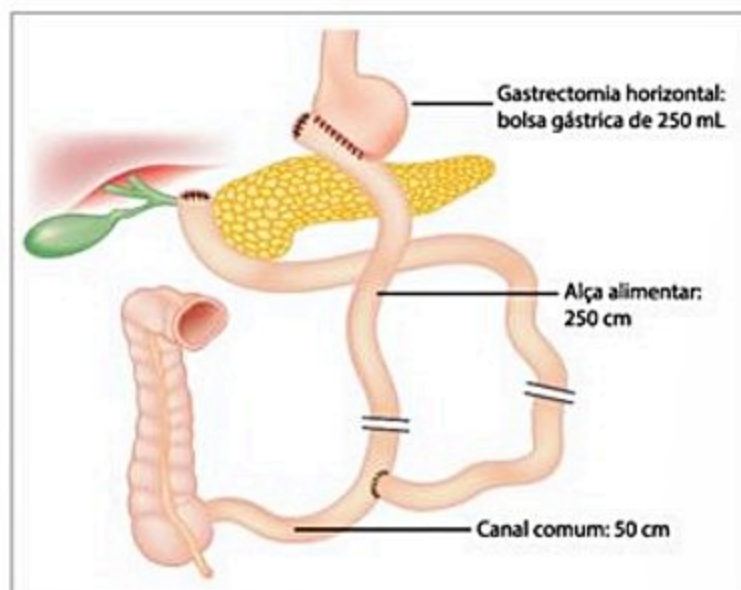



Figura 7. Derivação biliopancreática tipo Scopinaro.

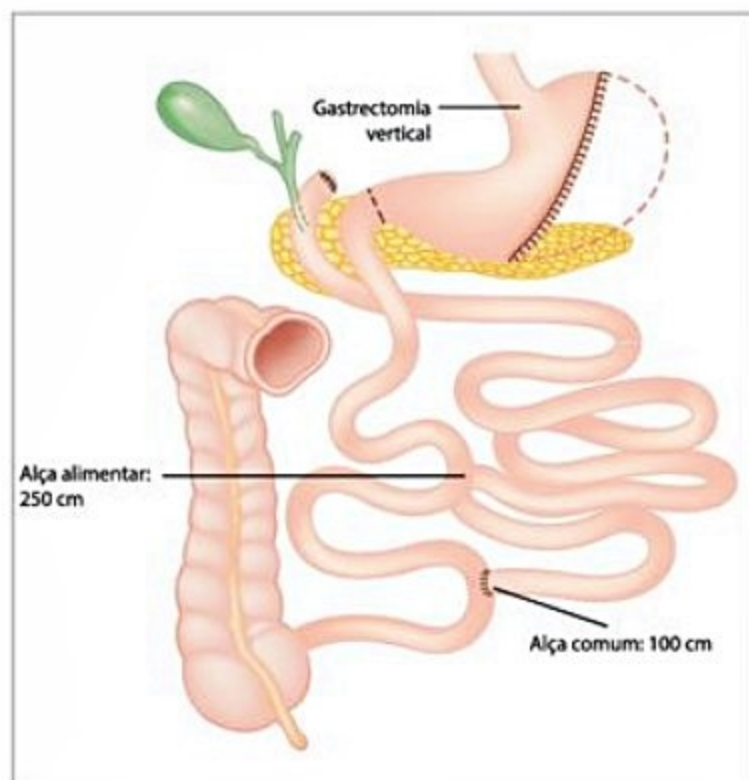



Figura 8. Derivação biliopancreática tipo *duodenal switch*.

cientes submetidos a procedimentos puramente restritivos como a banda gástrica, do que em pacientes submetidos à gastroplastia com derivação gastrojejunal ou a derivação biliopancreática[2]. A partir dessas observações, surgiu o conceito de que as operações podem ter maior ou menor efeito incretínico. Na busca por maior efeito incretínico e portanto maior poder de controle do diabetes, em particular nos casos mais graves e com menor reserva pancreática, alguns modelos cirúrgicos foram propostos e estão atualmente em investigação. Rubino et al.[40] propuseram a realização de uma derivação duodenojejunal excluindo o duodeno e o jejuno proximal do trânsito alimentar, a ser aplicada em pacientes diabéticos, mas não obesos. Embora tenha se mostrado eficiente em modelos animais, os resultados em estudos clínicos foram desapontadores. Santoro et al.[41] propuseram uma modificação do *duodenal switch*, fazendo uma anastomose gastroileal, sem secção do duodeno, mantendo duas vias de saída do estômago (bipartição intestinal). Mostraram 74% de perda de excesso de peso em 5 anos e remissão de 85% dos casos de diabetes, com incidência menor de efeitos colaterais relacionados a má absorção (diarreia, flatulência) do que os relatados na literatura com o *duodenal switch*.

De Paula et al.[42], por sua vez, foram pioneiros na aplicação da técnica de interposição ileal em humanos. Demonstraram excelentes resultados no controle do diabetes, tanto em pacientes obesos quanto não obesos, bem como o efeito metabólico do procedimento, por meio de curvas de secreção de incretinas (GLP-1, PYY, oxintomodulina), de insulina e glucagon. Trata-se, porém, de procedimento cirúrgico mais complexo, cujos resultados também estão sendo avaliados em outros centros.

Procedimentos endoscópicos

A endoscopia terapêutica também avançou muito nas últimas 2 décadas e novas propostas de procedimentos para tratamento da obesidade, baseadas nos mesmos princípios dos procedimentos cirúrgicos, surgiram nos últimos anos.

O balão intragástrico (Figura 9) é sem dúvida o método endoscópico mais estudado. Surgiu em meados da década de 1980 e os resultados iniciais foram desastrosos, dada a qualidade ruim do produto. O desenvolvimento de novos balões mais seguros e mais fáceis para colocar e retirar trouxe o método de volta a partir do final dos anos 1990. Bastante utilizado na Europa, o uso no Brasil aumentou bastante nos últimos anos. Trata-se de procedimento temporário (6 a 9 meses), indicado para pacientes com obesidade grau I e falência de tratamento clínico, para pacientes SO como preparo pré-operatório ou para obesos mórbidos sem condições clínicas para serem submetidos a tratamento cirúrgico.

Há diferentes modelos de balão no mercado: preenchidos com soro, preenchidos a ar e ajustáveis por meio de cateter conectado a portal no subcutâneo (semelhante a banda, este último ainda não está disponível no Brasil).

O paciente com balão deve ser seguido de perto durante o período de tratamento, para avaliação da adequação da alimentação e da presença de efeitos colaterais (dor epigástrica, náuseas). A perda de peso é em média de 15% do peso inicial, sendo mais acentuada nos primeiros dois meses.

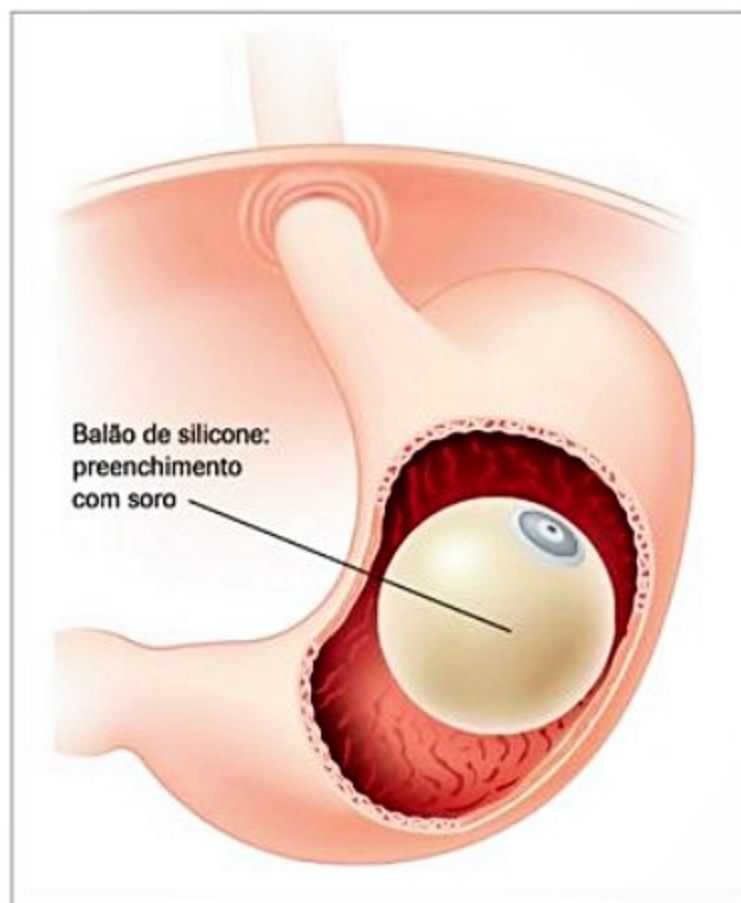



Figura 9. Balão intragástrico.

Diferentes equipamentos de "sutura" endoscópica, que fazem a plicatura da parede gástrica, diminuindo a sua luz e criando um método restritivo, foram criados nos últimos anos. Sua aplicação tem por princípio criar algo semelhante a uma gastroplastia vertical, método cirúrgico restritivo utilizado até meados dos anos 1980. Podem também ser aplicados em pacientes submetidos à derivação gastrojejunal que tiveram reganho de peso e que estão com a anastomose gastrojejunal muito larga, recuperando o efeito restritivo. Seu efeito a curto prazo parece satisfatório, mas os resultados da aplicação em longo prazo ainda precisam ser avaliados[43].

A "manga duodenal" (Endobarrier®) é um dispositivo composto por um anel ancorado no piloro e um longo tubo de plástico flexível que desce a partir deste anel por aproximadamente 100 cm em direção ao jejuno. O princípio do método é fazer com que o alimento não entre em contato com a mucosa duodenojejunal, interferindo assim na liberação de hormônios intestinais (incretinas). A aplicação desse método a pacientes obesos mórbidos e diabéticos, em fila de espera para tratamento cirúrgico no HCFMUSP, levou à perda de até 20% do peso e bom controle do diabetes, que se manteve por alguns meses após a retirada do dispositivo. Na população estudada, houve reganho de peso gradual após a retirada, em média 6 meses após a colocação. Pode ser uma ferramenta útil no controle do diabetes de pacientes não obesos com diabetes refratário ao tratamento clínico[44].

Complicações

As complicações cirúrgicas observadas no pós-operatório precoce das operações realizadas para tratamento da obesidade grave não são diferentes das que ocorrem em outras operações de grande porte sobre o trato gastrintestinal. Entretanto, comorbidades clínicas em maior frequência (como diabetes, hipertensão arterial, apneia do sono), bem como a dificuldade no diagnóstico precoce das complicações (limitação da propedêutica abdominal clínica e dos métodos de imagem, como ultrassonografia e tomografia computadorizada, particularmente no paciente SO[45], demandam atenção especial no seguimento pós-operatório precoce. A complicação clínica relacionada à cirurgia bariátrica que também necessita de maior atenção da equipe é o tromboembolismo pulmonar, dada a alta mortalidade relacionada.

O diagnóstico precoce e o tratamento correto das complicações estão diretamente associados à maior possibilidade de controle.

Admitem-se como precoces as complicações incidentes até o 30º dia de pós-operatório. As complicações cirúrgicas pertinentes são: sangramento, obstrução intestinal, fístulas digestivas e complicações peritoneais associadas, infecções profundas de parede abdominal

Os critérios para diagnóstico de sangramento são: lesão intraoperatória de vaso maior ou víscera com perda sanguínea superior a 500 mL, e no período pós-operatório hemorragia que tenha provocado instabilidade hemodinâmica e/ou queda de hemoglobina de no mínimo 2,0 g/dL, de origem intraluminar (manifestada por hematêmese, melena ou enterorragia) ou intraperitoneal (manifestada por sangramento pelo dreno abdominal).

O diagnóstico de obstrução intestinal é estabelecido por critérios clínicos (dor e/ou distensão abdominal, vômitos, débito de líquido bilioso ou de estase pela gastrostomia superior a 1.000 mL, em 24 horas), complementados ou não por exame de imagem (tomografia com contraste por via oral, pela gastrostomia e endovenoso).

As fístulas e infecções peritoneais são diagnosticadas por sinais clínicos (taquicardia, taquipneia, febre, dor abdominal), associados à mudança do aspecto do líquido de drenagem (purulento, bilioso, entérico ou salivar), extravasamento de corante ingerido via oral (teste do azul de metileno) ou evidência por exames de imagem (tomografia ou estudo radiológico com substância de contraste hidrossolúvel) de coleção intra-abdominal ou extravasamento da substância de contraste.

Um estudo retrospectivo recente, que foi realizado no HCFMUSP, avaliou os resultados em 538 pacientes submetidos à gastroplastia em Y de Roux, a taxa de mortalidade foi de 0,55% e o total de complicações precoces de 9,6%, sendo de 1,5% a ocorrência de fístula na anastomose gastrojejunal[46].

Novos procedimentos e vias de acesso

Nos últimos anos, o desenvolvimento tecnológico permitiu que procedimentos cirúrgicos para tratamento da obesidade grave, antes praticados por meio de laparotomia (via "aberta"), passassem a ser realizados por via minimamente invasiva, ou seja, por laparoscopia.

Laparotomia ou laparoscopia (videolaparoscopia) são vias de acesso à cavidade abdominal. Os procedimentos cirúrgicos em si, praticados por uma via ou outra, são os mesmos e devem seguir os mesmos preceitos técnicos e estarem baseados nos mesmos conceitos fisiopatológicos que orientam o tratamento dessa doença.

Alguns procedimentos estão particularmente ligados ao acesso laparoscópico desde o início e, praticamente, apenas são realizados por esta via. São os casos da banda gástrica ajustável e da gastrectomia vertical (*sleeve gastrectomy*). Outros como o *bypass* gástrico (com ou sem anel) ou a derivação biliopancreática (Scopinaro ou *duodenal switch*) podem ser realizados por via laparotômica ou laparoscópica, com aumento proporcional expressivo da segunda na última década. Outros procedimentos, como a interposição ileal e a bipartição intestinal também, têm sido realizados por via laparoscópica.

Os resultados do tratamento cirúrgico em relação à perda de peso e resolução das comorbidades são semelhantes quando os procedimentos cirúrgicos são comparados por via laparotômica ou laparoscópica. As vantagens da laparoscopia estão no menor tempo cirúrgico, menor trauma, menor incidência de complicações pul-

monares e de hérnia incisional. Desse modo, a recuperação do paciente e seu retorno às atividades cotidianas ocorrem em tempo mais curto. Esses benefícios, entretanto, são evidentes apenas em equipes cirúrgicas mais experientes. Por outro lado, o custo relativo a material cirúrgico é pelo menos três vezes maior na via de acesso laparoscópica, o que muitas vezes pode limitar a mais ampla utilização em meio brasileiro, principalmente no Sistema Único de Saúde (SUS).

Entre os procedimentos em investigação realizados predominantemente por via laparoscópica pode-se citar ainda o marca-passo gástrico, que apresentou resultados decepcionantes em termos de perda de peso, além do custo muito elevado[47].

A laparoscopia de acesso único (*single port*) surgiu recentemente com a promessa de melhores resultados estéticos (uma incisão umbilical maior substituindo cinco incisões menores) e talvez funcionais (se houver comprovação de menor trauma cirúrgico). Depende de materiais cirúrgicos especiais e de adaptação do cirurgião a esses novos materiais, o que inicialmente acarretará aumento de custo. Alguns serviços, nos EUA e na Europa, estão utilizando o método para colocação de banda gástrica e realização de gastrectomia vertical. Os benefícios e a segurança em procedimentos complexos ainda precisam ser avaliados.

A cirurgia robótica é outra evolução da cirurgia laparoscópica. O robô agrega tecnologias a cirurgia laparoscópica (como imagem em 3D) e permite a realização de movimentos finos com mais facilidade, trazendo benefícios na dissecção de estruturas anatômicas delicadas. Tendo sido utilizado inicialmente no tratamento de doenças neoplásicas do trato gastrintestinal e geniturinário, a experiência em cirurgia bariátrica é crescente[48] e certamente permitirá o incremento técnico, dada a reprodutibilidade do método. A evolução dessa tecnologia e o barateamento, consequente ao uso mais frequente e quebra de patentes, poderão permitir a utilização em maior escala.

Inúmeros outros dispositivos de aplicação minimamente invasiva para tratamento da obesidade grave estão sendo desenvolvidos e testados neste momento. Dado o caráter complexo dessa doença, é muito pouco provável que, sozinhos, tragam resultados superiores em longo prazo, comparados aos já existentes. Comer corretamente e praticar atividade física continuarão sendo fatores determinantes de bom resultado com qualquer método.

Considerações finais

Obesidade é uma doença epidêmica e um número cada vez maior de pacientes se torna candidato ao tratamento cirúrgico, seja pelo grande excesso de peso, pelas comorbidades graves ou pela falência do tratamento clínico. Até o momento, o tratamento cirúrgico é o mais eficaz no controle da obesidade grave, promovendo maior perda de peso e melhor controle de doenças associadas. O advento de novas drogas poderá, eventualmente, modificar esse panorama no futuro.

As técnicas cirúrgicas são variadas e devem ser vistas como opções terapêuticas que contemplam pacientes em diferentes situações (nível de excesso de peso, idade, tipo de doença associada, perfil psicológico, preferências alimentares, expectativas, entre outras). Apesar disso, o número de pacientes operados é ainda pequeno, seja por desconhecimento das indicações e das técnicas por parte de médicos e pacientes, por medo excessivo de riscos muitas vezes superestimados, preconceito ou dificuldade de acesso, principalmente, da população que depende do SUS.

Por outro lado, é necessário enfatizar que o resultado do tratamento cirúrgico da obesidade, em termos de perda de peso, não é "eterno". Ou seja, o reganho é sem dúvida um desafio enfrentado pelos cirurgiões e endocrinologistas no acompanhamento tardio de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos bariátricos. Questões técnico-cirúrgicas deixaram de ser o principal foco de discussão nesses casos. Outros aspectos como adesão ao tratamento, distúrbios psicológicos, predisposição genética, ação de incretinas e microbiota intestinal podem ter papel fundamental no processo de perda ou reganho de peso ao longo dos anos. Em estudo recente na Unidade de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HCFMUSP, pôde-se identificar que pacientes com reganho expressivo têm atenuação do perfil de secreção de GLP-1 e GIP, inferindo-se que estes entero-hormônios devem exercer papel importante no controle do peso em longo prazo.

O resultado do tratamento cirúrgico, com a variedade de opções técnicas existentes, talvez tenha chegado ao limite de eficácia. Nesse contexto, o tratamento do paciente obeso grave deve ser realizado em conjunto, por cirurgiões e clínicos, com apoio de psicólogos, nutricionistas, psiquiatras e educadores físicos, a fim de que esses resultados sejam aprimorados e mantidos por tempo mais prolongado.

O segredo, talvez, esteja no uso racional desses métodos e na aplicação correta nas várias situações da prática clínica.

Referências bibliográficas

1. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors, 10 years after bariatric surgery. N Eng J Med. 2004;351(26):2683-93.
2. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004;292(14):1724-37.
3. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. Ann Intern Med. 2005;142:547-559.
4. Costa RF. Conhecendo a composição corporal. In: Costa RF, editor. Composição corporal: teoria e prática da avaliação. Barueri: Manole, 2001. p.15-49.
5. Das SK. Body composition measurement in severe obesity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2005;8(6):602-6.
6. Jiménez A, Omaña W, Flores L, Coves MJ, Bellido D, Perea V, Vidal J. Prediction of whole-body and segmental body composition by bioelectrical impedance in morbidly obese subjects. Obes Surg. 2012;22:587-93.
7. Das SK, Roberts SB, Kehayias JJ, Wang J, Hsu LK, Shikora SA, et al. Body composition assessment in extreme obesity and after massive weight loss induced by gastric bypass surgery. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003;6:1080-8.
8. Horie LM, Barbosa-Silva MCG, Torrinhas RS, Mello MT, Cecconello I, Waitzberg DL. New body fat prediction equations for severely obese patients. Clin Nut. 2008;27:350-6.
9. Ginde SR, Geliebter A, Rubiano F, Silva AM, Wang J, Heshka S, Heymsfield SB. air displacement plethysmography: validation in overweight and obese Subjects. Obes Res. 2005;13(7):1232-7.

10. Laforgia J, Dollman J, Dale MJ, Withers ET, Hill AM. Validation of DXA body composition estimates. Obesity (Silver Spring). 2009;17(4):821-6.
11. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. Obesity (Silver Spring). 2011;19(5):1083-9.
12. Elisha B, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Abdulnour J, Karelis AD. Relationship between the body adiposity index and cardiometabolic risk factors in obese postmenopausal women. Eur J Nutr. 2013;52:145-51.
13. Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE, Carlson MJ. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2007;3(2):109-15.
14. Lam NT, Kieffer TJ. The multifaceted potential of glucagon-like peptide-1 as a therapeutic agent. Minerva Endocrinol. 2002;27(2):79-93.
15. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, Goetze O, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(6):2719-25.
16. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. Lancet. 1987;2(8571): 1300-4.
17. Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, Li Calzi S, Khoury N, Noushmehr H, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. Endocrinology. 2003;144(12):5149-58.
18. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. Diabetologia. 1993;36(8):741-4.
19. Ranganath LR, Beety JM, Morgan LM, et al. Attenuated GLP-1 secretion in obesity: cause or consequence? Gut. 1996;38(6):916-9.
20. Pories WJ. Why does the gastric bypass control type 2 diabetes mellitus? Obes Surg. 1992;2(4):303-13.
21. Santoro S, Malzoni CE, Velhote MC et al. Digestive Adaptation with Intestinal Reserve: a neuroendocrine-based procedure for morbid obesity. Obes Surg. 2006; 16(10):1371-79.
22. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery by the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) consortium. N Eng J Med. 2009;361:445-54.
23. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity society and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. Disponível em: www.asbms.org [Acessado em 13 out 2014].
24. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin Gastroenterol. 2006;40:S5-S10.
25. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. Obes Surg. 2005;15:310-5.
26. Bitencourt AG, Cotrim HP, Alves E, Almeida AM, Barbosa DB, Santos AS, et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica e obesidade grave. Acta Gastroenteol Latinoam. 2007;37(4):224-30.
27. Palekar NA, Naus R, Larson SP, Ward J, Harrison SA. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2006;26:151-6.
28. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005;41:1313-21.
29. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. Ann Intern Med. 1993;118:96-8.
30. Dolce CJ, Russo M, Keller JE, Buckingham J, Norton HJ, Heniford BT, et al. Does liver appearance predict histopathologic findings: prospective analysis of routine liver biopsies during bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2009;5:323-8.
31. Schwartz ML, Drew RL, Chazin-Caldie M. Factors determining conversion from laparoscopic to open Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg. 2004;14:1193-7.
32. Alami RS, Morton JM, Schuster R, Lie J, Sanchez BR, Peters A, Curet MJ. Is there a benefit to preoperative weight loss in gastric bypass? A prospective randomized trial. Surg Obes Relat Dis. 2007;3:141-6.
33. Fris RJ. Preoperative low energy diet diminishes liver size. Obes Surg. 2004;14:1165-70.
34. Colles SL, Dixon JB, Marks P, Strauss BJ, O'Brien PE. Preoperative weight loss with a very-low-energy diet: quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. Am J Clin Nutr. 2006;84:304-11.
35. Zilberstein B, Pajecki D, Jacob CE, editors. Cirurgia da obesidade em clínica cirúrgica (Medicina USP). Barueri: Manole, 2008. p.700-17.
36. Garrido Jr AB, editor. Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu, 2002.
37. Pajecki D, Dalcanalle L, Oliveira CPMS. Follow-up of Roux-en-Y gastric bypass patients at 5 or more years postoperatively. Obes Surg. 2007;17:610-7.
38. Christou NV, Look D, Maclean LD. Weight gain after short- and long-limb gastric bypass in patients followed for longer than 10 years. Ann Surg. 2008;247(1):205-6.
39. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, Kasama K, Wong SK, Chen SC, et al. Predicting success of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide and duration score. Surg Obes Relat Dis. 2013;9(3):379-84.
40. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, Cummings DE; Diabetes Surgery Summit Delegates. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. Ann Surg. 2010;251(3):399-405.
41. Santoro S, Castro LC, Velhote MC, Malzoni CE, Klajner S, Castro LP, et al. Sleeve gastrectomy with transit bipartition: a potent intervention for metabolic syndrome and obesity. Ann Surg. 2012;256(1):104-10.
42. De Paula AL, Stival AR, Macedo A, Ribamar J, Mancini M, Halpern A, et al. Prospective randomized controlled trial comparing 2 versions of laparoscopic ileal interposition associated with sleeve gastrectomy for patients with type 2 diabetes with BMI 21-34kg/m2. Surg Obes Relat Dis. 2010;6(3):296-304.
43. Goyal V, Holover S, Garber S. Gastric pouch reduction using StomaphyX in post Roux-en-Y gastric bypass patients does not result in sustained weight loss: a retrospective analysis. Surg Endosc. 2013;27(9):3417-20.
44. De Moura EG, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, de Oliveira SL, Galvão Neto MP, et al. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with na endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. Diabetes Technol Ther. 2012;14(2):183-9.
45. Martins Filho ED, Câmara-Neto JB, Ferraz AA, Amorim M, Ferraz EM. Evaluation of risk factors of superobese patients submitted to conventional Fobi-Capella surgery. Arq Gastroenterol. 2008;45(1):3-10.
46. Santo MA, Pajecki D, Riccioppo D, Cleva R, Kawamoto F, Cecconello I. Early Complications in Bariatric Surgery: incidence, diagnosis and treatment. Arq Gastroenterol. 2013;50(1):50-5.
47. Shikora SA, Bergenstal R, Bessler M, Brody F, Foster G, Frank A, et al. Implantable gastric stimulation for the treatment of clinically severe obesity: results of the SHAPE Trial. Surg Obes Relat Dis. 2009;5(1): 31-7.
48. Cirocchi R, Boselli C, Santoro A, Guarino S, Covarelli P, Renzi C, et al. Current status of robotic bariatric surgery: a systematic review. BMC Surg. 2013;13(1):53.

Índice Remissivo

A

B

C

D

O

P

Q

R

S

T

U

V

Clínica Médica

EDITOR SETORIAL DESTE VOLUME

Flair José Carrilho